



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Off nl gungsschrift
⑩ DE 198 16 983 A 1

⑳ Aktenzeichen: 198 16 983.3
㉔ Anmeldetag: 17. 4. 98
㉕ Offenlegungstag: 21. 10. 99

㉖ Int. Cl.⁶:
C 07 D 401/12
C 07 D 403/12
C 07 D 471/04
C 07 D 495/04
C 07 D 409/12
C 07 D 417/12
A 61 K 31/395
// C07D 227/00,
247/00,217/24,239/96,
239/88,241/44,211/76,
257/04,209/30,215/20

DE 198 16 983 A 1

㉑ Anmelder:
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218
Ingelheim, DE

㉒ Erfinder:
Ries, Uwe, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE;
Hauel, Norbert, Dipl.-Chem. Dr., 88433
Schemmerhofen, DE; Priepke, Henning,
Dipl.-Chem. Dr., 88447 Warthausen, DE; Nar,
Herbert, Dipl.-Chem. Dr., 88441 Mittelbiberach, DE;
Stassen, Jean Marie, Dipl.-Chem. Dr., 88447
Warthausen, DE; Wienen, Wolfgang, Dipl.-Biol. Dr.,
88400 Biberach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

㉓ Bicyclen, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

㉔ Die vorliegende Erfindung betrifft neue 6-gliedrige Bi-
cyclen der allgemeinen Formel
 $R_a - \text{Het} - A - \text{Ar} - R_b$, (I)
in der

R_a , R_b , A, Ar und Het wie im Anspruch 1 definiert sind, de-
ren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische
und deren Salze, insbesondere deren physiologisch ver-
trägliche Salze mit anorganischen oder organischen Sä-
uren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufwei-
sen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in de-
nen R_b eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwi-
schenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen
der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der
obigen allgemeinen Formel I, in denen R_b eine der nach-
folgenden Amidinogruppen darstellt, sowie deren Tauto-
mere und deren Stereoisomere weisen wertvolle phar-
makologische Eigenschaften auf, insbesondere eine anti-
thrombotische Wirkung.

DE 198 16 983 A 1

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Bicyclen der allgemeinen Formel

5 $R_a\text{--Het--A--Ar--R}_b$, (I)

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_b eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_b eine der nachfolgenden Amidinogruppen darstellt, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Difluormethylen-, Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe mono- oder disubstituierte Methylengruppe,

20 Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylengruppe, eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylengruppe,

Het eine 1-(C_{1-3} -Alkyl)-2-oxo-1,2-dihydro-thieno[2,3-b]pyrazinylgruppe, einen Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinazolinyl-, Phthalazinyl-, Cinnolinyl- oder Chinoxazolinylring, die jeweils im aromatischen heterocyclischen Teil durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)aminogruppe substituiert sein können,

einen Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinazolinyl- oder Chinoxazolinylring, die im heterocyclischen Teil di- oder tetrahydriert sind, wobei in einem der vorstehend erwähnten dihydrierten Ringe, die zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein können, eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe ersetzt ist, oder in einem der vorstehend erwähnten tetrahydrierten Ringe, die zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können, zwei zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sind, und der Phenylteil der vorstehend erwähnten bicyclischen Ringe, in denen zusätzlich eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, mit dem Rest R_a verknüpft ist,

35 R_a ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{2-3} -Alkenyl- oder C_{2-3} -Alkynylgruppe, welche durch eine Hydroxymethyl-, Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein können,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkanoylamino-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylamino- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylamino-Gruppe substituiert ist,

40 eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine oder zwei Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppen oder durch eine Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylamino- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylamino-Gruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können,

eine Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkanoyl-, Carboxy- C_{1-4} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-4} -alkylgruppe substituierte Aminogruppe,

45 eine Hydroxyimino- C_{1-3} -alkylengruppe, die am Sauerstoffatom durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{3-7} -Cycloalkyl- oder C_{5-6} -Cycloalkenylgruppe,

50 eine Phenylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{2-3} -Alkenyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Nitro- oder Aminogruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkanoyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

55 eine Carbonylgruppe, die durch eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, C_{1-6} -Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann und das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Tetrazolyl- C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt ist,

eine Carboxy- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, Phenylsulfonamido-, Naphthylsulfonamido-, Chinolinsulfonamido- oder Isochinolinsulfonamidogruppe, in denen das Wasserstoffatom des Amidoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

60 eine C_{1-6} -Alkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, in denen das Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Tetrazolyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe ersetzt ist,

eine Piperidinogruppe, in der in 2-Stellung eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Imidazolyl-

gruppe, welche zusätzlich durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituiert sein kann,
 eine Phenylsulfonylgruppe oder eine C_{1-5} -Alkylsulfonylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,
 eine Imidazolidin-2-on-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann, 5
 eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, die in 1-Stellung durch eine C_{4-7} -Cycloalkylamino- oder C_{1-4} -Alkylaminogruppe substituiert ist, in denen das Wasserstoffatom des Aminoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann,
 eine R_1 -CO- CM_2 -Gruppe, die im Methylenteil durch zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert ist, oder eine C_{3-6} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine R_1 -CO-Gruppe substituiert ist, wobei 10
 R_1 eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Pyrrolidino- und Piperidinogruppen zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein können und an die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome 15
 eine Phenylgruppe ankondensiert sein kann, darstellt.
 R_b eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen oder durch eine C_{1-16} -Alkoxy-carbonylgruppen substituiert sein kann, wobei zusätzlich in den vorstehend erwähnten Resten gegebenenfalls vorhandene Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Reste ersetzt und/oder gegebenenfalls vorhandene Amino- und/oder Iminogruppen durch in-vivo abspaltbare Reste substituiert 20
 sein können.

Unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest ist beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C_{1-16} -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxy-carbonylgruppe, eine C_{1-16} -Alkoxy-carbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxy-carbonyl-, Heptyloxy-carbonyl-, Octyloxy-carbonyl-, Nonyloxy-carbonyl-, Decyloxy-carbonyl-, Undecyloxy-carbonyl-, Dodecyloxy-carbonyl- oder Hexadecyloxy-carbonylgruppe, eine Phenyl- C_{1-6} -alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzylloxy-carbonyl-, Phenylethoxy-carbonyl- oder Phenylpropoxy-carbonylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylsulfonyl- C_{2-4} -alkoxy-carbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-4} -alkoxy-carbonylgruppe, einen über eine Carbonylgruppe gebundenen Steroidalkoholrest wie den 17-(1,5-Dimethyl-hexyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8-, 9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl]-oxy-carbonyl-Rest oder eine R_2 GO-O- (R_3 CR₄)-O-CO-Gruppe, in der 25
 R_2 eine C_{1-8} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe,
 R_3 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und
 R_4 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder der R_2 CO-O-(R_3 CR₄)-O-Rest darstellen, 30
 zu verstehen, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein. 40

Bevorzugte Verbindungen der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen Het eine der eingangs erwähnten 1,3-Dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl-, 1-Oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl-, Chinolin-2-yl-, 1,4-Dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl-, 4H-Chinazolin-4-on-3-yl-, 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl-, 2-Oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-, 2-Thio-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-, 1,8-Naphthyridin-2-yl-, 3-Oxo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl- oder 2-Oxo-1,2-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-3-yl-Gruppen bedeutet, 45
 deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel sind diejenigen, in denen
 A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Difluormethylen-, Methylene- oder Iminogruppe,
 Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenylen- oder Naphthylengruppe, 50
 eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylengruppe,
 Het eine 4,4-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl-, 4- C_{1-3} -Alkyl-1-oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl-, 4- C_{1-3} -Alkylchinolin-2-yl-, 4-Amino-chinazolin-2-yl-, 4- C_{1-3} -Alkylamino-chinazolin-2-yl-, 4-Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-chinazolin-2-yl-, 4- C_{1-3} -Alkyl-chinazolin-2-yl-, 3- C_{1-3} -Alkyl-4H-chinazolin-4-on-2-yl-, 3- C_{1-3} -Alkyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl-, 1- C_{1-3} -Alkyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-, 1- C_{1-3} -Alkyl-2-thio-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-, 1- C_{1-3} -Alkyl-1,8-naphthyridin-2-yl-, 3-Oxo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl- oder 2-Oxo-1,2-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-3-yl-Gruppe, die jeweils mit dem Phenylteil mit dem Rest R_a verknüpft sind, 55
 R_a ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom,

eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{2-3} -Alkenyl- oder C_{2-3} -Alkinylgruppe, welche durch eine Hydroxymethyl-, Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein können, 60
 eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkanoylamino-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylamino- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylaminogruppe substituiert ist,
 eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine oder zwei Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppen oder durch eine Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylamino- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylaminogruppe substituiert ist, 65
 eine Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkanoyl-, Carboxy- C_{1-4} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-4} -alkylgruppe substituierte Aminogruppe,

- eine Hydroxyimino- C_{1-3} -alkylengruppe, die am Sauerstoffatom durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,
- eine C_{5-6} -Cycloalkyl- oder C_{5-6} -Cycloalkenylengruppe,
- eine Phenylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkenyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Nitro- oder Amino-
 5 gruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkanoyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylanoyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,
- eine Phenylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,
 10 eine Carbonylgruppe, die durch eine C_{3-6} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, C_{1-6} -Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann und das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Tetrazolyl- C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt ist,
- eine Carboxy- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, Phenylsulfonamido-, Naphthyl-
 15 sulfonamido-, Chinolinsulfonamido- oder Isochinolinsulfonamidgruppe, in denen das Wasserstoffatom des Amidoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,
- eine C_{1-6} -Alkylamino- oder C -Cycloalkylaminogruppe, in denen das Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Tetrazolyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Carboxy-
 20 C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe ersetzt ist,
- eine Piperidinogruppe, in der in 2-Stellung eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,
- eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,
- eine in 1-Stellung durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Imidazo-
 25 ylgruppe, welche zusätzlich durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituiert sein kann,
- eine Phenylsulfonyl- oder C_{1-5} -Alkylsulfonylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Di- C_{1-3} -Alkylaminogruppe substituiert sein kann,
- eine Imidazolidin-2-on-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert ist,
- eine C_{3-7} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine C_{5-7} -Cycloalkylamino- oder C_{1-4} -Alkylaminogruppe substituiert ist, in denen das Wasserstoffatom des Amino-teils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe ersetzt ist,
 30 eine R_1 -CO-CH₂-Gruppe, die im Methylenteil durch zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert ist, oder eine C_{3-6} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine R_1 -CO-Gruppe substituiert ist, wobei
- R_1 eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder
 35 N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Pyrrolidino- und Piperidinogruppen zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein können und an die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine Phenylgruppe ankondensiert sein kann, darstellt,
- R_b eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine C_{1-6} -Alkoxy-carbonylgruppe oder durch eine 17-(1,5-Dimethyl-hexyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl-oxycarbonylgruppe substituiert sein kann, bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.
- Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen
- 45 A ein Sauerstoffatom, eine Methylen- oder Iminogruppe,
- Ar eine Phenylengruppe,
- Het eine 4- C_{1-3} -Alkylchinolin-2-yl- oder 1- C_{1-3} -Alkyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-Gruppe, die jeweils mit dem Phenylteil mit dem Rest R_a verknüpft sind,
- R_a ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom,
- 50 eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkanoylamino-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylamino- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylamino-Gruppe substituiert ist,
- eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine oder zwei Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppen oder durch eine Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylamino- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylamino-Gruppe substituiert ist,
 55 eine Hydroxyimino- C_{1-3} -alkylengruppe, die am Sauerstoffatom durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,
- eine Phenylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{2-3} -Alkenyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Nitro- oder Amino-Gruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkanoyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-
 60 gruppe substituiert sein kann,
- eine Phenylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,
- eine Carbonylgruppe, die durch eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, C_{1-6} -Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann und das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Tetrazolyl- C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt ist,
 65 eine Carboxy- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, Phenylsulfonamido-, Naphthylsulfonamido-, Chinolinsulfonamido- oder Isochinolinsulfonamidogruppe, in denen das Wasserstoffatom des Amido-

teils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-6} -Alkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, in denen das Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Tetrazolyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe ersetzt ist, 5

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{3-7} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine C_{5-7} -Cycloalkylamino- oder C_{1-4} -Alkylaminogruppe substituiert ist, in denen das Wasserstoffatom des Aminoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe ersetzt ist, 10

eine R_1 -CO-CH₂-Gruppe, die im Methylenteil durch zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert ist, oder eine C_{3-6} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine R_1 -CO-Gruppe substituiert ist, wobei

R_1 eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Pyrrolidino- und Piperidinogruppen zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein können und an die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine Phenylgruppe ankondensiert sein kann, darstellt, 15

R_b eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine C_{1-16} -Alkoxycarbonylgruppe oder durch eine 17-(1,5-Dimethyl-hexyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl]-oxycarbonylgruppe substituiert sein kann, bedeuten, 20

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A ein Sauerstoffatom, eine Methylen- oder Iminogruppe, 25

Ar eine Phenylengruppe,

Het eine 4-Methyl-chinolin-2-yl- oder 1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-Gruppe, die jeweils mit dem Phenylteil mit dem Rest R_a verknüpft sind,

R_a ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkanoylamino-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylamino- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylamino-Gruppe substituiert ist, 30

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine oder zwei Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppen oder durch eine Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylamino- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylamino-Gruppe substituiert ist,

eine Hydroxyimino- C_{1-3} -alkylengruppe, die am Sauerstoffatom durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann, 35

eine Phenylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{2-3} -Alkenyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Nitro- oder Aminogruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkanoyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, 40

eine Phenylgruppe, die durch eine Methylgruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Carbonylgruppe, die durch eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, C_{1-6} -Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann und das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine 45

Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Tetrazolyl- C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt ist,

eine Carboxy- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, Phenylsulfonamido-, Naphthylsulfonamido-, Chinolinsulfonamido- oder Isochinolinsulfonamidogruppe, in denen das Wasserstoffatom des Amidoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann, 50

eine C_{1-6} -Alkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, in denen das Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Tetrazolyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituiert sein kann, 55

eine C_{3-7} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine C_{5-7} -Cycloalkylamino- oder C_{1-4} -Alkylaminogruppe substituiert ist, in denen das Wasserstoffatom des Aminoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe ersetzt ist,

eine R_1 -CO-CH₂-Gruppe, die im Methylenteil durch zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert ist, oder eine C_{3-6} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine R_1 -CO-Gruppe substituiert ist, wobei 60

R_1 eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Pyrrolidino- und Piperidinogruppen zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein können und an die vorstehend erwähnten Pyrrolidinoteile zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine Phenylgruppe ankondensiert sein kann, darstellt, 65

R_b eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine C_{1-16} -Alkoxycarbonylgruppe oder durch eine 17-

(1,5-Dimethyl-hexyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl]-oxycarbonylgruppe substituiert sein kann, bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

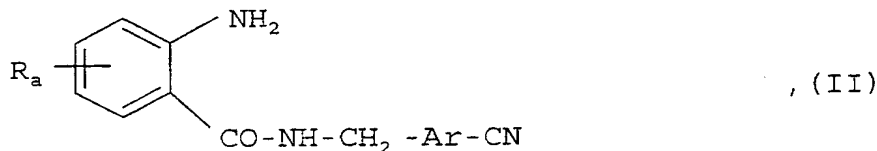
Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

- (a) 4-(6-((Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-carboxymethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methylbenzamidin,
- (b) 4-[(6-((Carboxymethylcarbonyl-N-cyclopentylamino)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin,
- (c) 4-[(7-Carboxymethylaminocarbonyl-N-ethylamino-4-methylchinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin,
- (d) 4-[(7-(2-Carboxy)-ethyl-N-(pyridin-2-yl)-aminocarbonyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin,
- (e) 4-[(6-(1,1-Dimethyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin,
- (f) 4-[(6-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin

und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

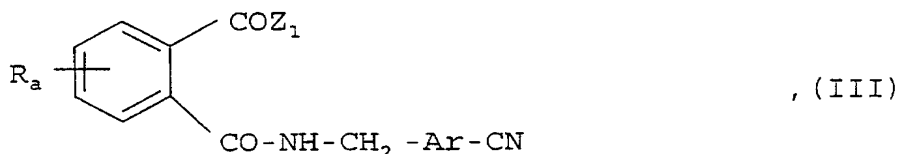
- a) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylengruppe, Met eine 1,4-Dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-Gruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen:
Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Ar und R_a wie eingangs erwähnt definiert sind, in Gegenwart von einem Kohlensäurediesterderivat. Die Cyclisierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Eisessig, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Glycol, Glycolmonomethylether, Pyridin, Diethylenglycoldimethylether, Sulfolan, Dimethylformamid oder Tetralin in Gegenwart von einem Kohlensäurediesterderivat wie Phosgen oder Triphosgen bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

- b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylengruppe, Het eine 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-Gruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen:
Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

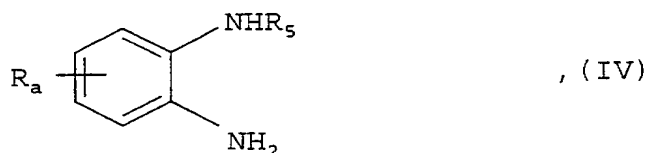


in der

Ar und R_a wie eingangs erwähnt definiert sind und Z₁ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Alkoxy-, Phenylalkoxy- oder Phenoxygruppe, z. B. eine Methoxy- oder Ethoxygruppe, darstellt, in Gegenwart von einem Ammoniumsalz.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart eines Ammoniumsalzes wie Ammoniumchlorid und in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Phosphorpentoxid und in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N,N-Dimethylcyclohexylamin bei erhöhten Temperaturen, z. B. bei Temperaturen zwischen 150 und 250°C, vorzugsweise bei 190°C, durchgeführt.

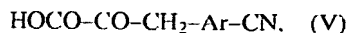
- c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylengruppe, Het eine 2-Oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-Gruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen:
Umsetzung eines Diamins der allgemeinen Formel



in der

R_3 wie eingangs erwähnt definiert ist und

R_5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt, mit dem Keton der Formel



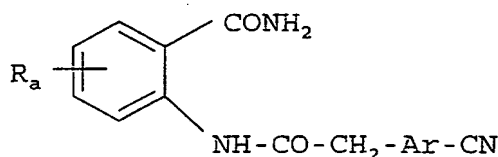
in der

Ar wie eingangs erwähnt definiert ist, oder dessen reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung wird vorzugsweise mit einem reaktionsfähigen Derivat des Ketons der Formel V wie dem Ethyl- oder Phenylester zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol bei erhöhten Temperaturen, z. B. bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

d) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylengruppe, Het eine 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl-Gruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen:

Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



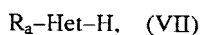
in der

Ar und R_a wie eingangs erwähnt definiert sind, in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels.

Die Cyclisierung wird in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels wie eines Alkoholats, z. B. Natriumethylat, vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

e) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Het über ein Stickstoffatom mit dem A verknüpft ist sowie A eine Methylengruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a wie eingangs erwähnt definiert ist und

Het ein an ein Ringstickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom enthält, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

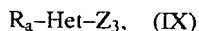
A und Ar wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z_2 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, darstellt.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methylenchlorid, Chloroform, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 100°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C , durchgeführt.

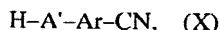
f) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Het über eine C_{1-3} -Alkyliminogruppe, ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom mit dem A verknüpft ist sowie A eine Methylengruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a und Het mit der Maßgabe wie eingangs erwähnt definiert sind, daß Z_3 mit einem Kohlenstoffatom des Restes Het verknüpft ist und eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Ar wie eingangs erwähnt definiert ist und

A' eine Imino- oder C_{1-3} -Alkyliminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methylenchlorid, Chloroform, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und

100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

g) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine der für R_a eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten -CONH- und -SO₂NH-Gruppen darstellt, die entweder über das Stickstoffatom oder über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe mit dem Rest Het verknüpft ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

U-Het-A-Ar-CN, (XI)

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

V- R_a' , (XII)

in denen

A, Ar und Het wie eingangs erwähnt definiert sind, einer der Reste U oder V eine HOCO- oder HOSO₂-Gruppe oder deren reaktionsfähige Derivate und

der andere der Reste U oder V einen der für R_a eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Aminoreste darstellt, der entweder über das Stickstoffatom oder über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe mit dem Rest Het verknüpft ist.

Die Umsetzung einer Säure mit einem Amin wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins zweckmäßigerweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylur6nium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel X oder XI wie deren Ester, Imidazolid oder Halogeniden mit einem entsprechenden Amin wird vorzugsweise in einem entsprechenden Amin als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

h) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a einen der für R_a eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Phenyl- und Alkenylreste und R_b eine Cyanogruppe darstellen: Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z₄-Het-A-Ar-CN, (XIII)

in der

A, Ar und Het wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z₄ eine Trifluormethansulfonyloxygruppe, ein Brom- oder Jodatome darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

R₆-Z₅, (XIV)

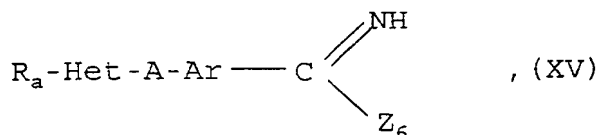
in der

R₆ einen der für R_a eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Phenyl- und Alkenylreste darstellt und Z₅ einen Boronsäurerest oder eine Tri-(C₁₋₄-Alkyl)-Zinngruppe bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Toluol/Wasser, Dimethoxyethan oder Dimethylformamid in Gegenwart eines Metallkatalysators wie Bis(triphenylphosphin)-palladium-(II)chlorid oder Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Cäsiumcarbonat bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 40 und 80°C, durchgeführt.

i) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Amidinogruppe darstellt, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel

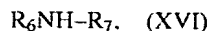


in der

A, Ar, Het und R_a wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z₆ eine Alkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Al-

kylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_6 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder eine Hydroxygruppe und R_7 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen.

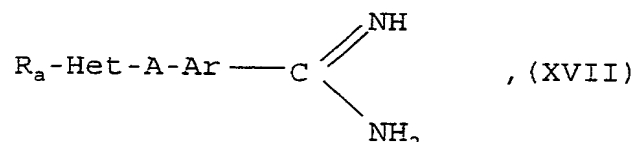
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Wasser, Methanol/Wasser, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XVI oder mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel XV erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Cyanoverbindung der allgemeinen Formel I mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Aralkylhalogenid.

Eine so erhaltene Hydroxyaminidinoverbindung kann gewünschtenfalls anschließend mittels Reduktion, vorzugsweise mittels katalytischer Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, in die entsprechende Amidinoverbindung übergeführt werden.

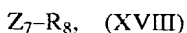
j) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_6 eine Amidinogruppe darstellt, die durch einen Prodrugrest substituiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, Ar, Het und R_a wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_8 einen der eingangs erwähnten Prodrugreste und

Z_7 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, oder eine p-Nitrophenylgruppe darstellen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Methylenchlorid, Chloroform, Dimethylformamid, Wasser oder Gemischen aus diesen Lösungsmitteln gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 60°C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine veresterte Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die im Het-Teil eine Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung in eine entsprechend alkylierte Verbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkyl- oder Dialkylverbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die im Het-Teil eine Carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels eines Schwefel einführenden Mittels in eine entsprechende Thiocarbonylverbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die im Het-Teil eine Carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels eines Halogen einführenden Mittels und anschließender Umsetzung mit einem Amin in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkenyl- oder Alkinylfunktion enthält, so kann diese mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende gesättigte Verbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkenylfunktion enthält, so kann diese mittels Oxidation in eine ent-

sprechende Carbonsäure übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Enoethergruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carbonylverbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine aliphatische Carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Umsetzung mit einem Hydroxylamin in ein entsprechendes Oxim übergeführt werden.

Die anschließende Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Ethanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureethylester oder Dimethylformamid zweckmäßigerweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfid oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 40°C, durchgeführt.

Die anschließende Alkylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silbercarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z. B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einem Säurehalogenid oder -anhydrid in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methylenchlorid, Chloroform, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt. Mit einer entsprechenden Säure wird diese jedoch vorzugsweise in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester, Thionylchlorid, Phosphorylchlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxy-succinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder einer organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25°C und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

Die nachträgliche Überführung einer Carbonylgruppe in die entsprechende Thiocarbonylgruppe wird mit einem schwefeleinführenden Mittel wie Phosphorpentasulfid oder 2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-di-thia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Toluol oder Xylol bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C, z. B. bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Überführung einer Carbonylgruppe in eine Halogenmethylgruppe im Het-Teil wird vorzugsweise mit einem Halogen einführenden Mittel wie einem Phosphoroxihalogenid oder einem Phosphorpentahalogenid bei erhöhten Temperaturen, z. B. bei der Siedetemperatur des eingesetzten Phosphoroxichlorids, und die anschließende Umsetzung mit einem entsprechenden Amin in einem Lösungsmittel wie Ethanol oder Isopropanol bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C durchgeführt.

Die nachträgliche katalytische Hydrierung wird Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, durchgeführt.

Die nachträgliche Überführung einer Alkenylverbindung in eine entsprechende Carbonsäure wird zweckmäßigerweise mit einem Oxidationsmittel wie Natriumperiodat in Gegenwart eines Katalysators wie Rutheniumtrichlorid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Methylenchlorid/Acetonitril Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Die nachträgliche Oximbildung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Toluol oder Methanol/Toluol gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin und in Gegenwart eines wasserentfernenden Mittels, z. B. in Gegenwart eines Molekularsiebes, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert. Butyl-, Tri-
 tyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,
 als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyran-
 ylgruppe und
 als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-,
 tert. Butoxycarbonyl-, Benzoyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die
 Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in
 einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in
 Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie
 Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z. B. in Gegenwart von Jodtrime-
 thylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydroge-
 nolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Me-
 thanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls un-
 ter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur,
 und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoni-
 umnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/-Wasser bei Temperaturen zwischen
 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von
 Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer
 Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlo-
 rid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie
 Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser
 oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(tri-
 phenylphosphin)-palladium(O) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegen-
 wart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimeton bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C; vor-
 zugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(tri-
 phenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart
 einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XVII, welche teilweise literaturbe-
 kannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, des weiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrie-
 ben.

Die Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel II wird beispielsweise in J. Org. Chem. 8, 168-171 (1943),
 einer Verbindung der allgemeinen Formel III in Arzneim. Forsch. 26, 516-517 (1976) und einer Verbindung der allge-
 meinen Formel V in Liebigs Ann. Chem. 1980, 611-621 beschrieben.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren
 aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten,
 nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley In-
 terscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetri-
 schen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden,
 z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in ra-
 cemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisie-
 ren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder
 Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Deri-
 vate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z. B. auf
 Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipo-
 den durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind
 z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure,
 Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispiels-
 weise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycar-
 bonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische
 Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden.
 Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumar-
 säure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten,
 gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharma-
 zeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise
 Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Ei-
 genschaften auf. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R₆ eine Cyanogruppe darstellt, wert-

volle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar. und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_b eine der eingangs erwähnten Amidinogruppen darstellt, sowie deren Tautomeren, deren Stereoisomeren und deren physiologisch verträglichen Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche vorzugsweise auf einer Thrombin oder Faktor Xa beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden oder Faktor Xa-hemmenden Wirkung, auf einer die aPTT-Zeit verlängernden Wirkung und auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-carboxymethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid,

B = 4-[(6-(Carboxymethylcarbonyl-N-cyclopentylamino) cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid,

C = 4-[(7-(Carboxymethylaminocarbonyl-N-ethylamino-4-methylchinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid,

D = 4-[(7-(2-Carboxy)-ethyl-N-(pyridin-2-yl)-aminocarbonyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid,

E = 4-[(6-(1,1-Dimethyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und

F = 4-[(6-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

auf ihre Wirkung auf die aPTT-Zeit-Verlängerung wie folgt untersucht:

Material: Plasma, aus humanem Citratblut, PTT-Reagenz, Boehringer Mannheim (524298), Calcium-Lösung (0.025 Mol/l), Behring Werke, Marburg (ORH 056/57), Diethylbarbiturat-acetat-Puffer, Behring Werke, Marburg (ORWH 60/61), Biomatic B10 Koagulometer, Desaga, Wiesloch.

Durchführung:

Die Bestimmung der aPTT-Zeit erfolgte mit einem Biomatic B10-Koagulometer der Firma Desaga.

Die Testsubstanz wurde in die vom Hersteller vorgeschriebenen Testgefäßen mit 0,1 ml humanem Citrat-Plasma und 0,1 ml PTT-Reagenz gegeben. Der Ansatz wurde für drei Minuten bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 0,1 ml Calcium-Lösung wurde die Gerinnungsreaktion gestartet. Gerätebedingt erfolgt mit der Eingabe der Calcium-Lösung die Messung der Zeit bis zur Gerinnung des Ansatzes. Als Kontrolle dienten Ansätze bei denen 0,1 ml DBA-Puffer zugegeben wurden.

Gemäß der Definition wurde über eine Dosis-Wirkungskurve die effektive Substanzkonzentration ermittelt, bei der die aPTT-Zeit gegenüber der Kontrolle verdoppelt wurde.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

| Substanz | aPTT-Zeit (ED ₂₀₀ in µM) |
|----------|--|
| A | 0.950 |
| B | 0.470 |
| C | 0.550 |
| D | 0.370 |
| E | 0.160 |
| F | 0.095 |

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da bei therapeutischen Dosen keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit rt-PA oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von koagulationsabhängigen Tumoren und von fibrinabhängigen Entzündungsprozessen geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchsüßholz, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

4-(7-Benzolsulfonylamino-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid 5

a. 4,4-Dimethyl-2H-3,4-dihydro-isochinolin-1,3-dion

Zu 100 ml Eisessig werden portionsweise 38,5 g (0,4 Mol) Ammoniumcarbonat gegeben und danach 38 g (0,2 Mol) Dimethylhomophthalsäureanhydrid zugesetzt. Anschließend wird 30 Minuten auf 130°C und 2 Stunden auf 180°C erhitzt. Nach Abkühlung wird die Reaktionlösung auf Eis gegossen, das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet. 10

Ausbeute: 31,5 g (83,5% der Theorie).

R_F-Wert: 0,17 (Kieselgel; Methylenchlorid)

b. 4,4-Dimethyl-7-nitro-2H-3,4-dihydro-isochinolin-1,3-dion 15

Zu 60 ml rauchender Salpetersäure werden bei 15°C portionsweise 18,9 g (0,1 Mol) 4,4-Dimethyl-2H-3,4-dihydro-isochinolin-1,3-dion gegeben. Die Lösung wird 60 Minuten bei 15°C gerührt und auf Eiswasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet. 20

Ausbeute: 22,1 g (95,4% der Theorie).

R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

c. 4-(4,4-Dimethyl-7-nitro-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl-benzonitril 25

4,7 g (0,02 Mol) 4,4-Dimethyl-7-nitro-2H-3,4-dihydro-isochinolin-1,3-dion werden in 40 ml Dimethylsulfoxid gelöst und nach Zugabe von 2,2 g (0,02 Mol) Kalium-tert.butylat 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 4,3 g (0,022 Mol) 4-Brommethylbenzonitril wird das Reaktionsgemisch 60 Minuten gerührt, anschließend auf Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, der Rückstand in Essigester gelöst, getrocknet und über Aktivkohle filtriert. Nach Abdampfen des Lösemittels wird mit Ether digeriert, abgesaugt und getrocknet. 30

Ausbeute: 6,0 g (86% der Theorie).

R_F-Wert: 0,62 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50 : 1)

Schmelzpunkt: 172-174°C

d. 4-(7-Amino-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl-benzonitril 35

3,5 g (0,01 Mol) 4-(4,4-Dimethyl-7-nitro-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl-benzonitril werden in 100 ml Methanol und 100 ml Ethanol suspendiert und nach Zugabe von 1,0 g Palladium auf Aktivkohle mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. 40

Ausbeute: 1,7 g (54,7% der Theorie).

R_F-Wert: 0,37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50 : 1)

e. 4-(7-Benzolsulfonylamino-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl-benzonitril 45

638 mg (2 mMol) 4-(7-Amino-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl-benzonitril werden in 30 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 0,26 ml (2 mMol) Benzolsulfonsäurechlorid 30 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt. Anschließend wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (99 : 1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden eingedampft, mit Ether und Aceton verrieben, abgesaugt und getrocknet. 50

Ausbeute: 610 mg (66,5% der Theorie).

R_F-Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid)

f. 4-(7-Benzolsulfonylamino-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid 55

550 mg (1,2 mMol) 4-(7-Benzolsulfonylamino-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl-benzonitril werden in 50 ml gesättigter ethanolischer Salzsäure gelöst und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in 60 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 1,0 g (12 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 60 Stunden bei Raumtemperatur wird zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Methanol (90 : 10 und 85 : 15) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden eingeengt, mit Ether verrieben und abgesaugt. 60

Ausbeute: 500 mg (81,5% der Theorie).

C₂₅H₂₄N₄O₄S·HCl (476,57/513,03)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 477.

Analog wird folgende Verbindung hergestellt: 65

(1) 4-(7-(Naphthalin-1-yl-sulfonylamino-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid.

Ausbeute: 69% der Theorie,
 $C_{29}H_{26}N_4O_4S \times HCl$ (526.63/563.09)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 527$

5

Beispiel 2

4-(7-Benzolsulfonylamino-4-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

10

a. N-Allyl-2-brom-5-nitro-benzamid

Zu einer Lösung von 2,5 g (0,01 Mol) 2-Brom-5-nitro-benzoesäure in 70 ml Tetrahydrofuran werden 3,2 g (0,01 Mol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, 5 ml Triethylamin und eine Lösung von 570 mg (0,01 Mol) Allylamin in 5 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 60 Minuten bei Raumtemperatur wird auf Eiswasser ge-

15

gossen, das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1,6 g (54,4% der Theorie),

R_f -Wert: 0,57 (Kieselgel; Essigester/Petrolether)

b. 4-Methyl-7-nitro-2H-isochinolin-1-on

20

1,4 g (5 mMol) N-Allyl-2-brom-5-nitro-benzamid werden mit 160 mg Palladium(II)-acetat, 160 mg Triphenylphosphin und 1,2 ml Triethylamin in 2,5 ml Dimethylformamid unter Stickstoffatmosphäre 2 Stunden auf 110°C erhitzt. Anschließend wird in Eiswasser eingerührt und mit Eisessig auf pH 5 gestellt. Das kristalline Produkt mit Katalysator wird abgesaugt und getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol 50 : 1

25

und 25 : 1 eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 95 mg (9,3% der Theorie), 4-Methyl-7-nitro-2H-isochinolin-1-on.

R_f -Wert: 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

c. 4-(7-Nitro-4-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl-benzonitril

30

505 mg (2,5 mMol) 4-Methyl-7-nitro-2H-isochinolin-1-on werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst und nach Zugabe von 1 g Kaliumcarbonat 15 Minuten unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach Zugabe von 588 mg (3 mMol) 4-(Brommethyl)-benzonitril wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in Eiswasser eingerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

35

Ausbeute: 505 mg (63,6% der Theorie),

R_f -Wert: 0,63 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

d. 4-(7-Amino-4-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl-benzonitril

40

500 mg (1,5 mMol) 4-(7-Nitro-4-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl-benzonitril werden in 20 ml Methylenchlorid und 80 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 0,5 g Palladium auf Aktivkohle (10%) 1 Stunde mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether ver-

45

rieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 395 mg (91% der Theorie),

R_f -Wert: 0,26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

e. 4-(7-Benzolsulfonylamino-4-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl-benzonitril

50

375 mg (1,3 mMol) 4-(7-Amino-4-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl-benzonitril, 264 mg (1,5 mMol) Benzolsulfonsäurechlorid und 50 mg Dimethylaminopyridin werden in 25 ml Pyridin unter Stickstoffatmosphäre 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf Eiswasser gegossen und mit Essigsäure auf pH 4 gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 360 mg (64,9% der Theorie),

R_f -Wert: 0,54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

55

f. 4-(7-Benzolsulfonylamino-4-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-(7-Benzolsulfonylamino-4-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

60

Ausbeute: 57,4% der Theorie,

$C_{24}H_{23}N_4O_3S \times HCl$ (446,5/492,97)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 447$

65

Beispiel 3

4-(7-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

a. 2-Amino-N-(4-cyano-benzyl)-4-nitro-benzamid

5

31,7 g (0,17 Mol) 4-Nitro-anthranilsäure werden in 350 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 45,4 g (0,28 Mol) N,N'-Carbonyldiimidazol 30 Minuten bei 50°C gerührt. Danach wird eine Lösung von 23 g (0,17 Mol) 4-Aminomethyl-benzonitril in 100 ml Dimethylformamid zugetropft und 2 Stunden bei 50°C gerührt. Die Lösung wird eingedampft, in Essigester gelöst und mit Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (97 : 3) eluiert.

Ausbeute: 33,8 g (66% der Theorie).

R_F-Wert: 0,65 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1 : 1)

b. 4-(7-Nitro-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl-benzonitril

15

33,5 g (0,11 Mol) 2-Amino-N-(4-cyano-benzyl)-4-nitro-benzamid werden in 275 ml Pyridin gelöst und portionsweise mit 33,6 g (0,11 Mol) Triphosgen versetzt, wobei die Temperatur bis auf 50°C ansteigt. Nach 2 Stunden bei 70°C wird das Pyridin im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 35,8 g (98% der Theorie).

R_F-Wert: 0,5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Aceton = 9 : 1)

c. 4-(7-Nitro-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl-benzonitril

25

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-(7-Nitro-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl-benzonitril. Propylionid und Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid.

Ausbeute: 86% der Theorie.

R_F-Wert: 0,76 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2 : 1)

d. 4-(7-Amino-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl-benzonitril

30

5,0 g (0,014 Mol) 4-(7-Nitro-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl-benzonitril werden in 150 ml Methanol und 150 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 4 g Raney-Nickel 7 Stunden mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösemittel abdestilliert und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Essigester/Ammoniak (97 : 3 : 0,3) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 1,9 g (40% der Theorie).

R_F-Wert: 0,5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester/Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)

e. 4-(7-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl-benzonitril

40

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-(7-Amino-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl-benzonitril, Benzolsulfonylsäurechlorid und Dimethylaminopyridin in Pyridin.

Ausbeute: 89% der Theorie.

R_F-Wert: 0,88 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9 : 1)

f. 4-(7-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-(7-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 50% der Theorie.

C₂₅H₂₅N₅O₄S·HCl (491,57/528,03)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 492.

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

55

(1) 4-(7-(Chinolin-8-yl)sulfonylamino-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 66% der Theorie.

C₂₈H₂₇N₆O₄S·HCl (542,63/579,10)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 543

(M+Na)⁺ = 565

(M+2Na)⁺⁺ = 294

60

(2) 4-(7-(Naphthalin-1-yl)sulfonylamino-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 80% der Theorie.

C₂₉H₂₇N₅O₄S·HCl (541,64/578,11)

65

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 542

(M+Na)⁺ = 564

(3) 4-(7-(Naphthalin-2-yl)sulfonylamino-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid.

Ausbeute: 98% der Theorie.

C₂₉H₂₇N₅O₄S×HCl (541,64/578,11)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 542

(4) 4-(7-Benzolsulfonylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 59% der Theorie.

C₂₆H₂₅N₅O₆S×HCl (535,59/572,06)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 536

Beispiel 4

4-(7-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-(2-dimethylaminoethyl)amino-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)methyl-benzamidin-dihydrochlorid

a. 4-(7-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-(2-dimethylaminoethyl)amino-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methylbenzonitril

800 mg (1,52 mMol) 4-(7-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-amino-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl-benzonitril, 260 mg (1,8 mMol) Dimethylaminoethylchlorid, 350 mg (2,3 mMol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en und 1,5 g Kaliumcarbonat werden in 120 ml Aceton 30 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert und mit Wasser versetzt. Das kristalline Produkt wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (97,5 : 2,5) eluiert.

Ausbeute: 500 mg (55% der Theorie),

R_F-Wert: 0,21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9,5 : 0,5)

b. 4-(7-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-(2-dimethylaminoethyl)amino-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methylbenzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-(7-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-(2-dimethylaminoethyl)amino-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl-benzonitril und Salzsäure/-Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 92% der Theorie.

C₃₂H₃₅N₇O₄S×2 HCl (613,75/686,67)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 614

(M+2 H)⁺⁺ = 307,6

Beispiel 5

4-(7-Benzolsulfonylamino-2-methyl-4H-chinazolin-4-on-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

a. 2-Methyl-7-nitro-3H-chinazolin-4-on

18,2 g (0,1 Mol) 2-Amino-4-nitro-benzoesäure werden in 100 ml Ethylenglykolmonoethylether gelöst und nach Zugabe von 18,6 g (0,15 Mol) Acetimid säureethylester und 24 ml (0,17 Mol) Triethylamin 9 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird der Niederschlag abgesaugt, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (97 : 3) eluiert.

Ausbeute: 7,3 g (35,8% der Theorie),

R_F-Wert: 0,62 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

b. 4-(2-Methyl-7-nitro-4-oxo-4H-chinazolin-3-yl)-methyl-benzonitril

8,0 g (0,04 Mol) 2-Methyl-7-nitro-3H-chinazolin-4-on werden in 100 ml Aceton verrührt und nach Zugabe von 5,5 g (0,04 Mol) Kaliumcarbonat und 7,8 g (0,04 Mol) p-Cyanobenzylbromid 4 Stunden bei Raumtemperatur und 4 Stunden bei 50°C gerührt. Nach Filtration wird die Mutterlauge eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert wobei mit Methylenchlorid/Ethanol (99 : 1 und 98 : 2) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 4,2 g (34% der Theorie),

R_F-Wert: 0,53 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9,5 : 0,5)

c. 4-(7-Amino-2-methyl-4-oxo-4H-chinazolin-3-yl)-methyl-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 3d aus 4-(2-Methyl-7-nitro-4-oxo-4H-chinazolin-3-yl)-methyl-benzonitril und Raney-

Nickel/Wasserstoff in Methylenchlorid/Methanol.

Ausbeute: 72% der Theorie.

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel: Methylenchlorid/Ethanol = 9.5 : 0.5)

d. 4-(7-Benzolsulfonylamino-2-methyl-4H-chinazolin-4-on-3-yl)-methyl-benzonitril

5

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-(7-Amino-2-methyl-4-oxo-4H-chinazolin-3-yl)-methyl-benzonitril, Benzolsulfonsäurechlorid und Dimethylaminopyridin in Pyridin.

Ausbeute: 90% der Theorie,

R_F-Wert: 0.58 (Kieselgel: Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

10

e. 4-(7-Benzolsulfonylamino-2-methyl-4H-chinazolin-4-on-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-(7-Benzolsulfonylamino-2-methyl-4H-chinazolin-4-on-3-yl)-methyl-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 91.% der Theorie.

C₂₃H₂₁N₅O₃S×HCl (447.53/484.00)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 448.

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

15

(1) 4-(7-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylaminoethyl)amino-2-methyl-4H-chinazolin-4-on-3-yl)-methyl-benzamidin-dihydrochlorid

20

Ausbeute: 65% der Theorie.

C₂₇H₃₀N₆O₃S×HCl (518.65/555.12)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 519

(M+2H)⁺⁺ = 260

25

(2) 4-(6-Benzolsulfonylamino-2-methyl-4H-chinazolin-4-on-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 100% der Theorie.

C₂₃H₂₁N₅O₃S×HCl (447.53/484.00)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 448

30

(3) 4-(6-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylaminoethyl)amino-2-methyl-4H-chinazolin-4-on-3-yl)-methyl-benzamidin-dihydrochlorid

Ausbeute: 93% der Theorie.

C₂₇H₃₀N₆O₃S×HCl (518.65/555.12)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 519

(M+2H)⁺⁺ = 260

35

Beispiel 6

40

4-(6-Benzolsulfonylamino-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-yl) methyl-benzamidin-hydrochlorid

a. (4-Cyano-phenyl)-essigsäure-methylester

45

30.0 g (0.15 Mol) 4-Brommethyl-benzonitril, 2.0 ml (0.12 Mol) Eisenpentacarbonyl, 29.0 g Kaliumcarbonat, 10.0 ml Mesitylen und 250 ml absolutes Methanol werden in einem Druckgefäß vorgelegt und ca. 3.5 l Kohlenmonoxidgas eingeleitet. Die Reaktion wird 16 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, mit Wasser versetzt, mit Salzsäure neutralisiert und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (9 : 1, 8 : 2 und 7 : 3) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

50

Ausbeute: 18.3 g (69.4% der Theorie).

C₁₀H₉NO₂ (175.2)

Massenspektrum: M⁺ = 175

55

b. (4-Cyano-phenyl)-essigsäure

14.2 g (0.081 Mol) (4-Cyano-phenyl)-essigsäure-methylester werden in 100 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 20 ml Natronlauge 2N 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser und Eisessig versetzt. Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt und getrocknet.

60

Ausbeute: 10.3 g (78% der Theorie)

c. 2-[2-(4-Cyano-phenyl)-acetylamino]-5-nitro-benzoesäuremethylester

4.8 g (3 mMol) (4-Cyano-phenyl)-essigsäure werden in 25 ml Methylenchlorid suspendiert und nach Zugabe von 5 ml Thionylchlorid 15 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand in 100 ml Chlorbenzol gelöst und nach Zugabe von 4.9 g (2.5 mMol) 2-Amino-5-nitro-benzoesäuremethylester 2 Stunden zum Rückfluß er-

65

hitzt. Das Chlorbenzol wird zu 3/4 des Volumens abdestilliert und der Rückstand mit Ether/Petrolether versetzt. Das kristalline Produkt wird abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 5,7 g (69,4% der Theorie)

5 d. 4-(6-Nitro-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-methyl-benzonitril

1,6 g (5 mMol) 2-[2-(4-Cyano-phenyl)-acetyl-amino]-5-nitrobenzoesäure-methylester, 1,1 g (20 mMol) Ammoniumchlorid, 3,0 g (21 mMol) Phosphor-pentoxid und 2,5 g (20 mMol) N,N-Dimethylcyclohexylamin werden 30 Minuten bei 190°C gerührt. Danach wird auf 100°C abgekühlt, mit 2N Natronlauge auf pH 8 gestellt und 1 Stunde bei 80°C gerührt.
10 Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und anfangs mit Petrolether/Essigester (1 : 1) und dann mit Essigester/Ethanol (9 : 1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.
Ausbeute: 365 mg (23,8% der Theorie),
R_F-Wert: 0,63 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

15 e. 4-(6-Amino-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-methylbenzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(6-Nitro-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-methyl-benzonitril und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methylenchlorid/Ethanol.
20 Ausbeute: 71% der Theorie.
R_F-Wert: 0,26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

f. 4-(6-Benzolsulfonylamino-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-yl)-methyl-benzonitril

25 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-(6-Amino-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-methyl-benzonitril, Benzolsulfonsäurechlorid und Dimethylaminopyridin in Pyridin.
Ausbeute: 80,5% der Theorie.
Schmelzpunkt: 235-237°C

30 g. 4-(6-Benzolsulfonylamino-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-(6-Benzolsulfonylamino-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-yl)-methyl-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
Ausbeute: 48,3% der Theorie.
35 C₂₂H₁₉N₅O₃S×HCl (433,49/469,95)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 434.
Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

- (1) 4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonylamino-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid
40 Ausbeute: 28,7% der Theorie.
C₂₅H₂₀N₆O₃S×HCl (484,54/521,00)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 485
(2) 4-(6-Benzolsulfonylamino-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid
Ausbeute: 20,9% der Theorie.
45 C₂₃H₂₁N₅O₃S×HCl (447,51/483,97)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 448

Beispiel 7

50 4-(6-Benzolsulfonylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

a. 2-Methylamino-5-nitro-anilin

55 3,3 g (20 mMol) 2-Fluor-5-nitro-anilin werden in 50 ml Methylaminlösung (40%) gelöst und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 3,3 g (98,8% der Theorie),
R_F-Wert: 0,65 (Kieselgel; Essigester)

60 b. 2-acetyl-amino-2-(4-cyano-benzyl)-malonsäure-diethylester

3,0 g Natrium werden in 100 ml Ethanol gelöst und anschließend mit einer Lösung von 27,7 g (0,127 Mol) Acetamidomalonsäurediethylester und 6,4 g (0,04 Mol) Kaliumiodid in 200 ml Dioxan versetzt. Danach wird eine Lösung von 25 g (0,127 Mol) 4-Cyanobenzylbromid in 200 ml Dioxan zugetropft und die Reaktion 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt.
65 Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird filtriert, das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand mit Petrolether kristallisiert und abgesaugt.
Ausbeute: 41,1 g (97% der Theorie),
R_F-Wert: 0,62 (Kieselgel; Methylethylketon/Xylol = 1 : 1)

Schmelzpunkt: 177-78°C

c. 2-Amino-3-(4-cyano-phenyl)-propionsäure

40 g (0.12 Mol) 2-Acetylamino-2-(4-cyano-benzyl)-malonsäurediethylester werden in 110 ml Eisessig, 50 ml konzentrierter Salzsäure und 135 ml Wasser gelöst und 8 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Isopropanol/Ether kristallisiert, abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 18.6 g (68% der Theorie).
R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel; Methylethylketon/Xylol = 1 : 1)

d. 4-(5-Oxo-2-trifluormethyl-4,5-dihydro-oxazol-4-yl)-methylbenzonitril

5.7 g (2.5 mMol) 2-Amino-3-(4-cyano-phenyl)-propionsäure werden in 26.3 g (12.5 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid gelöst und 24 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Ausbeute: 3.6 g (53% der Theorie).
R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel; Methylethylketon/Xylol = 1 : 1)

e. 4-(2-flxo-propionsäure)-benzonitril

3.5 g (0.013 Mol) 4-(5-Oxo-2-trifluoromethyl-4,5-dihydro-oxazol-4-yl)-methyl-benzonitril werden in 20 ml Trifluoressigsäure 70% gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 1.8 g (75% der Theorie).
R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

f. 4-(6-Nitro-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzonitril

1.0 g (6.3 mMol) 2-Methylamino-5-nitro-anilin und 1.2 g (6.3 mMol) 4-(2-Oxo-propionsäure)-benzonitril werden in 15 ml Ethanol 15 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird abgekühlt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 1.3 g (64.3% der Theorie).
R_f-Wert: 0.76 (Kieselgel; Essigester)

g. 4-(6-Amino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 3d aus 4-(6-Nitro-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzonitril und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methylenchlorid/Methanol. Ausbeute: 100% der Theorie.
R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Essigester)

h. 4-(6-Benzolsulfonylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-(6-Amino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzonitril und Benzolsulfonsäurechlorid in Pyridin. Ausbeute: 90.9% der Theorie.
R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel; Essigester)

i. 4-(6-Benzolsulfonylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-(6-Benzolsulfonylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. Ausbeute: 49.5% der Theorie.
C₂₃H₂₁N₅O₃S×HCl (447.51/483.97)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 448.

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 47.7% der Theorie.
C₂₆H₂₂N₆O₃S×HCl (498.56/535.02)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 499

(2) 4-(6-tert-Butylcarbonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 37% der Theorie.
C₂₂H₂₄N₄O₂×HCl (376.5/412.9)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 377

(3) 4-(6-(1-Methyl-cyclopentan-1-yl)-carbonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-

hydrochlorid

Ausbeute: 47% der Theorie,

$C_{24}H_{26}N_4O_2 \times HCl$ (402,5/439,0)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 403$

(4) 4-[(6-Brom-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 80% der Theorie,

$C_{17}H_{15}BrN_4O \times HCl$ (371,26/407,72)

Massenspektrum: $M^+ = 370/2$ (Br)

(5) 4-[(6-(2-Methyl)propionyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 74,9% der Theorie,

$C_{21}H_{22}N_4O_2 \times HCl$ (362,44/398,9)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 363$

(6) 4-[(6-(1-Ethoxycarbonylmethyloxyimino)ethyliden-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 98% der Theorie,

$C_{23}H_{25}N_5O_4 \times HCl$ (435,49/471,96)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 436$

(7) 4-[(6-Propionyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl) methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 100% der Theorie,

$C_{20}H_{20}N_4O_2 \times HCl$ (348,40/384,88)

Massenspektrum: $M^+ = 348$

Beispiel 8

4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-methoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidinhydrochlorid

a. 4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-methoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzonitril

2,0 g (4,15 mMol) 4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-amino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzonitril werden in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 0,2 g (4,15 mMol) Natriumhydrid (50% in Öl) 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0,47 ml (4,15 mMol) Bromessigsäureethylester wird das Reaktionsgemisch 5 Stunden gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, die Mutterlauge eingedampft und an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Petrolether und dann mit Petrolether/Essigester (55 : 45) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 1,7 g (59,1% der Theorie),

R_f -Wert: 0,4 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3 : 1)

b. 4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-methoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidinhydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-methoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 62,5% der Theorie,

$C_{29}H_{26}N_6O_5S \times HCl$ (570,61/607,08)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 571$

Beispiel 9

4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-methoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-N'-ethoxycarbonylbenzamidin

450 mg (0,74 mMol) 4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-methoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid werden in 30 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 0,3 g (2,2 mMol) Kaliumcarbonat 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 0,07 ml (0,74 mMol) Chlorameisensäureethylester zugegeben und 1 Stunde nachgerührt. Die Wasserphase wird abgetrennt, die organische Phase getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 430 mg (89,6% der Theorie),

$C_{32}H_{30}N_6O_5S$ (642,68)

Massenspektrum:

$(M+H)^+ = 643$

$(M+Na)^+ = 665$.

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-methoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-N'-cyclohexyloxycarbonylbenzamidin

Ausbeute: 63,7% der Theorie.

$C_{36}H_{36}N_6O_7S$ (696,78)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 697$

(2) 4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-N'-methoxycarbonylbenzamidin

Ausbeute: 23,2% der Theorie.

$C_{32}H_{30}N_6O_7S \times HCl$ (642,69)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 643$

(3) 4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-N'-benzyloxycarbonylbenzamidin

Ausbeute: 20,7% der Theorie.

$C_{38}H_{34}N_6O_7S$ (718,78)

Massenspektrum:

$(M+H)^+ = 719$

$(M+Na)^+ = 741$

(4) 4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-N'-[17-(1,5-dimethyl-hexyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl]-oxycarbonylbenzamidin

Ausbeute: 31% der Theorie.

$C_{58}H_{72}N_6O_7S$ (997,32)

Massenspektrum:

$(M+H)^+ = 997$

$(M+Na)^+ = 1019$

(5) 4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-N'-n-octyloxycarbonyl-benzamidin

Ausbeute: 81,8% der Theorie.

$C_{39}H_{44}N_6O_7S$ (740,78)

Massenspektrum:

$(M+H)^+ = 741$

$(M+2H)^{++} = 371$

(6) 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-N-(n-hexyloxycarbonyl)-benzamidin

Ausbeute: 73,4% der Theorie.

$C_{37}H_{40}N_6O_7S$ (712,82)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 713$

(7) 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-N-(n-heptyloxycarbonyl)-benzamidin

Ausbeute: 72% der Theorie.

$C_{38}H_{42}N_6O_7S$ (726,85)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 727$

(8) 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-N-(n-hexadecyloxycarbonyl)-benzamidin

Ausbeute: 87,4% der Theorie.

$C_{47}H_{60}N_6O_7S$ (853,10)

Massenspektrum:

$(M+H)^+ = 853$

$(M+Na)^+ = 875$

(9) 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-N-(2-methoxyethyloxycarbonyl)-benzamidin

Ausbeute: 68,5% der Theorie

$C_{34}H_{34}N_6O_8S$ (686,75)

Massenspektrum:

$(M+H)^+ = 687$

Beispiel 10

4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-carboxymethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

300 mg (0,49 mMol) 4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid werden in 5 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 4,9 ml IN Natronlauge 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Salzsäure angesäuert und 5 Stunden gerührt. Anschließend wird eingedampft, mit Wasser versetzt und über Nacht gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 220 mg (75,9% der Theorie),

$C_{28}H_{24}N_6O_5S \times HCl$ (556,60/593,06)

Massenspektrum:

$(M+H)^+ = 557$ $(M+Na)^+ = 579$.

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

- 5 (1) 4-(6-(N-2-Carboxyethyl-N-isobutyl)aminocarbonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid
Ausbeute: 43% der Theorie.
 $C_{25}H_{29}N_5O_4 \times HCl$ (463,5/500,0)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 464$
- 10 (2) 4-(6-(N-2-Carboxyethyl-N-phenyl)aminocarbonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid
Ausbeute: 44% der Theorie.
 $C_{27}H_{25}N_5O_4 \times HCl$ (483,54/520,01)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 484$
- 15 (3) 4-(6-(1-Carboxymethyl-4-isobutyl)-imidazol-5-yl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid
Ausbeute: 51% der Theorie.
 $C_{26}H_{21}BN_6O_3 \times HCl$ (472,56/509,02)
Massenspektrum:
 $(M+H)^+ = 473$
 $(M+2H)^{++} = 237$
- 20 (4) 4-[(6-Carboxymethylsulfonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid
Ausbeute: 28,8% der Theorie.
 $C_{24}H_{27}N_5O_5S \times HCl$ (497,59/534,05)
Massenspektrum:
 $(M+H)^+ = 498$
 $(M+Na)^+ = 520$
- 25 (5) 4-[(6-(1-Carboxymethylaminocarbonyl-1,1-dimethyl)methylen-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid
Ausbeute: 69,8% der Theorie.
 $C_{23}H_{25}N_5O_4 \times HCl$ (435,9/472,36)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 436$
- 30 (6) 4-[(6-(1-Carboxymethylaminocarbonyl) cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid
Ausbeute: 65,7% der Theorie.
 $C_{23}H_{23}N_5O_4 \times HCl$ (433,48/469,94)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 434$
- 35 (7) 4-[(6-(1-Carboxymethylcarboxylamino-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid
Ausbeute: 97% der Theorie.
 $C_{27}H_{36}N_6O_5 \times HCl$ (518,58/555,05)
Massenspektrum:
 $(M+H)^+ = 519$
 $(M+Na)^+ = 541$
- 40 (8) 4-[(6-(1-Carboxymethyl-N-methylaminocarbonyl-1,1-dimethyl)methylen-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid
Ausbeute: 58% der Theorie.
 $C_{24}H_{27}N_5O_4 \times HCl$ (449,52/485,99)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 450$
- 45 (9) 4-[(6-(1-Carboxymethyloxyimino)ethylen-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid
Ausbeute: 56% der Theorie.
 $C_{21}H_{21}N_5O_4 \times HCl$ (407,44/443,9)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 408$
- 50 (10) 4-[(6-(1-(2-Carboxy-ethyl)-N-methylaminocarbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]benzamidin-hydrochlorid
Ausbeute: 95% der Theorie.
 $C_{25}H_{27}N_5O_4 \times HCl$ (461,53/498,0)
Massenspektrum:
 $(M+H)^+ = 462$
 $(M+Na)^+ = 484$
- 55 (11) 4-[(6-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl-(carboxymethyl)methylen-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid
Ausbeute: 65,2% der Theorie.
 $C_{25}H_{27}N_5O_4 \times HCl$ (461,50/497,99)
Massenspektrum:
- 60
- 65

| | |
|---|----|
| (M+H) ⁺ = 462 | |
| (M+Na) ⁺ = 484 | |
| (12) 4-[(6-(Carboxymethylcarbonyl-N-cyclopentylamino)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid | |
| Ausbeute: 54% der Theorie. | |
| C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₄ ×HCl (501,59/538,06) | 5 |
| Massenspektrum: | |
| (M+H) ⁺ = 502 | |
| (M+Na) ⁺ = 524 | |
| (13) 4-[(7-(2-Carboxyethyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid | 10 |
| Ausbeute: 79% der Theorie. | |
| C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₃ ×HCl (425,49/461,95) | |
| Massenspektrum: | |
| (M+H) ⁺ = 426 | |
| (M+Na) ⁺ = 448 | 15 |
| (14) 4-[(7-(2-(E)-Carboxyethenyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid | |
| Ausbeute: 33% der Theorie. | |
| C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ ×HCl (423,47/459,94) | |
| Massenspektrum: | |
| (M+H) ⁺ = 424 | 20 |
| (M+Na) ⁺ = 446 | |
| (15) 4-[(7-(3-Carboxymethylamino)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid | |
| Ausbeute: 79% der Theorie. | |
| C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₃ ×HCl (426,48/462,94) | 25 |
| Massenspektrum: | |
| (M+H) ⁺ = 427 | |
| (M+Na) ⁺ = 449 | |
| (M+2Na) ⁺⁺ = 236 | |
| (16) 4-[(7-(2-Carboxy-2-methyl)ethyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid | |
| Ausbeute: 96% der Theorie. | |
| C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃ ×HCl (363,42/399,88) | 30 |
| Massenspektrum: | |
| (M+H) ⁺ = 364 | |
| (M+Na) ⁺ = 386 | |
| (17) 4-[(7-(4-Carboxymethylaminocarbonyl)-phenyl-4-methylchinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid | 35 |
| Ausbeute: 92% der Theorie. | |
| C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₄ ×HCl (454,49/490,96) | |
| Massenspektrum: (M+H) ⁺ = 455 | |
| (18) 4-[(7-Carboxymethyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid | |
| Ausbeute: 75% der Theorie. | |
| C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₃ ×HCl (335,37/371,83) | 40 |
| Massenspektrum: | |
| (M+H) ⁺ = 336 | |
| (M+Na) ⁺ = 358 | |
| (19) 4-[(7-(2-Methyl-5-carboxymethylaminocarbonyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid | 45 |
| Ausbeute: 66% der Theorie. | |
| C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₄ ×HCl (468,57/505,03) | |
| Massenspektrum: | |
| (M+H) ⁺ = 469 | |
| (M+Na) ⁺ = 491 | 50 |
| (20) 4-[(7-((E)-2-Carboxy-1-methyl)ethylenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid | |
| Ausbeute: 75% der Theorie. | |
| C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ ×HCl (361,41/397,87) | |
| Massenspektrum: (M+H) ⁺ = 362 | |
| (21) 4-[(7-(2-Carboxy-1-methyl)ethyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid | 55 |
| Ausbeute: 59% der Theorie. | |
| C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃ ×HCl (363,42/399,88) | |
| Massenspektrum: | |
| (M+H) ⁺ = 364 | |
| (M+Na) ⁺ = 386 | 60 |
| (22) 4-[(7-(2-Carboxymethylaminocarbonyl-1-methyl)ethyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid | |
| Ausbeute: 91% der Theorie. | |
| C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₄ ×HCl (420,48/456,94) | |
| Massenspektrum: | 65 |
| (M+H) ⁺ = 421 | |
| (M+Na) ⁺ = 443 | |
| (23) 4-[(7-(Carboxymethylaminocarbonyl-1,1-dimethyl)methylen-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hy- | |

drochlorid

Ausbeute: 96% der Theorie,

$C_{23}H_{24}N_4O_4 \times HCl$ (420,47/456,94)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 421

(M+Na)⁺ = 443

(24) 4-[(7-((3-Carboxymethyl)-4,5-dihydroimidazol-2-on-1-yl)-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 52,7% der Theorie,

$C_{22}H_{21}N_5O_4 \times HCl$ (419,4/479,5)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 420

(M+Na)⁺ = 442

(25) 4-[(7-(2-Carboxy)-methylcarbonyl-N-ethylamino-4-methylchinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 11,3% der Theorie,

$C_{22}H_{22}N_4O_4 \times HCl$ (406,4/442,87)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 407

(M+Na)⁺ = 429

(26) 4-[(7-Carboxymethylaminocarbonyl-N-ethylamino-4-methylchinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 39,6% der Theorie,

$C_{22}H_{23}N_5O_4 \times HCl$ (421,5/461,6)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 422

(M+Na)⁺ = 444

(27) 4-[(7-(2-Carboxy)-ethyl-N-(pyridin-2-yl)-aminocarbonyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 79% der Theorie,

$C_{26}H_{23}N_5O_4 \times HCl$ (469,51/505,98)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 470

(M+Na)⁺ = 492

(M-H+2Na)⁺ = 514

(28) 4-[(7-(1-Carboxymethoxyimino)-ethylen-4-methyl-chinolin-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 98% der Theorie,

$C_{21}H_{21}N_5O_3 \times HCl$ (391,44/427,9)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 392

(M+Na)⁺ = 414

(M-H)⁻ = 390

(29) 4-[(6-Carboxymethoxy-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 59% der Theorie,

$C_{19}H_{17}N_3O_4 \times HCl$ (351,37/387,83)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 352

(M+Na)⁺ = 374

(30) 4-[(7-(2-Carboxyethyl)-carbonylamino-1,1-dimethyl)methylen-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 85% der Theorie,

$C_{24}H_{26}N_4O_4 \times HCl$ (434,5/470,97)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 435

(M+Na)⁺ = 457

(M+K)⁺ = 473

(31) 4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-carboxymethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-difluor-methyl-benzamidin-hydrochlorid

(32) 2-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-carboxymethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-thiophen-5-ylamidin-hydrochlorid

(33) 2-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-carboxymethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-thiazol-5-ylamidin-hydrochlorid

(34) 5-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-carboxymethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-pyridin-2-ylamidin-hydrochlorid

(35) 2-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-carboxymethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-pyridin-5-ylamidin-hydrochlorid

(36) 4-(6-(N-2-Carboxyethyl-N-2-pyridyl)aminocarbonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidinhydrochlorid

(37) 4-(6-(1-(2-Carboxyethyl)-4-isobutyl)-imidazol-5-yl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

(38) 4-[(6-(2-Carboxyethyl)sulfonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-

benzamidin-hydrochlorid

(39) 4-[(6-(1-(2-Carboxyethyl)amino-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochin-oxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

(40) 4-[(6-(Carboxymethylcarbonyl-N-cyclopentylamino)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochin-oxalin-3-yl)-difluormethyl]-benzamidin-hydrochlorid 5

(41) 2-[(6-(Carboxymethylcarbonyl-N-cyclopentylamino)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochin-oxalin-3-yl)-methyl]-thiophen-5-yl-amidin-hydrochlorid

(42) 2-[(6-(Carboxymethylcarbonyl-N-cyclopentylamino)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochin-oxalin-3-yl)-methyl]-thiazol-5-yl-amidin-hydrochlorid

(43) 5-[(6-(Carboxymethylcarbonyl-N-cyclopentylamino)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochin-oxalin-3-yl)-methyl]-pyridin-2-yl-amidin-hydrochlorid 10

(44) 2-[(6-(Carboxymethylcarbonyl-N-cyclopentylamino)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochin-oxalin-3-yl)-methyl]-pyridin-5-yl-amidin-hydrochlorid

Beispiel 11 15

4-(6-(2-Dimethylaminoethyl)sulfonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochin-oxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-dihydrochlorid

a. [2-(4-Chloro-benzolsulfonyl)-ethyl]-dimethyl-amin 20

50 ml Dimethylamin werden bei -50°C in einem Druckgefäß vorgelegt und portionsweise mit 23 g (0,1 Mol) 2-Chlor-ethyl-(4-chlorphenyl)-sulfon versetzt. Nach 5 Stunden bei 80°C wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abge-
kühlt, in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an
Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (99 : 1 und 98 : 1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen
werden vereinigt und eingedampft. 25

Ausbeute: 17 g (71,5% der Theorie).

R_F-Wert: 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

b. [4-(2-Dimethylamino-ethansulfonyl)-2-nitro-phenyl]-methylamin 30

Zu 8,0 g (32,4 mMol) [2-(4-Chloro-benzolsulfonyl)-ethyl]-dimethyl-amin werden 16 ml konz. Schwefelsäure gege-
ben, wobei die Reaktion stark exotherm reagiert. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt, und 6 ml konz. Sal-
petersäure werden zugetropft. Die Reaktion wird 5 Stunden auf 53°C und 3 Stunden auf 105°C erhitzt und anschließend
auf Eiswasser gegossen. Nach Zugabe von 150 ml Methylaminlösung unter Kühlung wird die Reaktion übers Wochen-
ende bei Raumtemperatur gerührt. Das kristalline Produkt wird abgesaugt und getrocknet. Der Rückstand wird an Kie-
selgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (99 : 1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden verei-
nigt und eingedampft. 35

Ausbeute: 3,5 g (37,6% der Theorie).

R_F-Wert: 0,28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1) 40

c. [4-(2-Dimethylamino-ethansulfonyl)-2-amino-phenyl]-methylamin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus [4-(2-Dimethylamino-ethansulfonyl)-2-nitro-phenyl]-methyl-amin und Palladium
auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methylenchlorid/Methanol. 45

Ausbeute: 92,5% der Theorie.

R_F-Wert: 0,1 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

d. 4-(6-(2-Dimethylaminoethyl)sulfonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochin-oxalin-3-yl)-methyl-benzonitril 50

Hergestellt analog Beispiel 7f aus [4-(2-Dimethylamino-ethansulfonyl)-2-amino-phenyl]-methyl-amin und 4-(2-Oxo-
propionsäure)-benzonitril in Ethanol.

Ausbeute: 52% der Theorie.

R_F-Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

e. 4-(6-(2-Dimethylaminoethyl)sulfonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochin-oxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid 55

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-(6-(2-Dimethylaminoethyl)sulfonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochin-oxalin-3-
yl)-methyl-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 39% der Theorie.

C₂₁H₂₅N₅O₃S·HCl (427,54/500,47) 60

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 428(M+2H)⁺ = 214,6

Analog wird folgende Verbindung hergestellt: 65

(1) 4-(6-Benzolsulfonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochin-oxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 89,8% der Theorie.

$C_{23}H_{20}N_4O_3S \times HCl$ (432.50/468.96)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 433$

5

Beispiel 12

4-(6-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochin oxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-Fluor-3-nitro-N-(5-brombutyloxyl-anilin

10

Zu einer Lösung von 3,7 g (0,024 Mol) 4-Fluor-3-nitro-anilin in 100 ml Tetrahydrofuran werden nach Zugabe von 3 ml Triethylamin bei Raumtemperatur 4,8 g (0,024 Mol) 5-Bromvaleriansäurechlorid zugetropft. Anschließend wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingengt.

15 Ausbeute: 7,0 g (92% der Theorie),

R_f -Wert: 0,6 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3 : 7)

b. 4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-2-nitro-fluorbenzol

20

Zu einer Suspension von 1,0 g (21,9 mMol) Natriumhydrid (50%ig in Öl) in 200 ml Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 7,0 g (21,9 mMol) 4-Fluor-3-nitro-N-(5-brombutyloxy)-anilin in 50 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 30 Minuten wird auf Eiswasser gegossen, das Tetrahydrofuran abdestilliert und die wässrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (7 : 3) eluiert.

25 Ausbeute: 4,1 g (79% der Theorie),

R_f -Wert: 0,4 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3 : 7)

c. 4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2-nitro-N-methyl-anilin

30

4,1 g (0,017 Mol) 4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-2-nitro-fluorbenzol werden in 50 ml Methylaminlösung (40% in H_2O) im geschlossenen Gefäß 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 3,9 g (92% der Theorie),

R_f -Wert: 0,35 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1 : 9)

35

d. 4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-2-amino-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-2-nitro-N-methyl-anilin und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

40 Ausbeute: 97% der Theorie.

R_f -Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

e. 4-(6-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochin oxalin-3-yl)-methyl-benzonitril

45

Hergestellt analog Beispiel 7f aus 4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-2-amino-N-methyl-anilin und 4-(2-Oxo-propionsäure)-benzonitril in Ethanol.

Ausbeute: 50% der Theorie.

R_f -Wert: 0,28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

50

f. 4-(6-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochin oxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-(6-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-1-methyl-2-Oxo-1,2-dihydrochin oxalin-3-yl)-methyl-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 60% der Theorie.

55 $C_{22}H_{23}N_5O_2 \times HCl$ (389,5/425,9)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 390$.

Analog wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 4-(6-(n-Butansultam-2-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochin oxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

60

Ausbeute: 46% der Theorie.

$C_{21}H_{23}N_5O_3S \times HCl$ (425,5/462,0)

Massenspektrum: $(M+M)^+ = 426$

65

Beispiel 13

4-(6-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-Chlor-3-nitro-benzoesäure-isobutylamid

5

Zu einer Lösung von 13,2 g (0,06 Mol) 4-Chlor-3-nitro-benzoylchlorid und 6 g (0,06 Mol) Triethylamin in 150 ml Tetrahydrofuran werden 6 ml (0,06 Mol) Isobutylamin in 60 ml Tetrahydrofuran getropft und 1 Stunde gerührt. Die Lösung wird eingedampft, in Methylenchlorid gelöst und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (98 : 2) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Ausbeute: 13,5 g (88% der Theorie).

b. 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-nitro-chlorbenzol

15

10,3 g (0,04 Mol) 4-Chlor-3-nitro-benzoesäure-isobutylamid werden in 200 ml Methylenchlorid gelöst und mit 2,6 g (0,04 Mol) Natriumazid versetzt. Anschließend werden bei 0°C 6,7 ml (0,04 Mol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zuge tropft. Danach wird die Reaktion 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit 5%iger Natriumcarbonatlösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid + 0-1% Ethanol eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingengt.

Ausbeute: 3,6 g (32% der Theorie).

$C_{11}H_{12}ClN_5O_2$ (281,7)

Massenspektrum: $M^+ = 281$

c. 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-nitro-N-methyl-anilin

25

Hergestellt analog Beispiel 12c aus 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-nitro-chlorbenzol und Methylaminlösung. Ausbeute: 100% der Theorie.

R_F -Wert: 0,3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50 : 1)

d. 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-amino-N-methyl-anilin

35

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-nitro-N-methyl-anilin und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 100% der Theorie.

R_F -Wert: 0,3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

e. 4-(6-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzonitril

40

Hergestellt analog Beispiel 7f aus 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-amino-N-methyl-anilin und 4-(2-Oxo-propionsäure)-benzonitril in Ethanol.

Ausbeute: 31% der Theorie.

R_F -Wert: 0,53 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

f. 4-(6-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

45

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-(6-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 24% der Theorie.

$C_{22}H_{24}N_8O \times HCl$ (416,5/452,96)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 417$

Beispiel 14

4-(6-Phenyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methylbenzamidin-hydrochlorid

55

a. 2-Nitro-4-phenyl-N-methyl-acetanilid

3,0 g (11,7 mMol) 2-Nitro-4-phenylacetanilid werden in 70 ml Dimethylformamid gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 576 mg (12 mMol) Natriumhydrid (50%ig in Öl) versetzt. Nach 30 Minuten bei 65°C wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 3 ml Methyljodid versetzt und 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in gesättigte Natriumchloridlösung eingerührt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid + 0-5% Ethanol eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingengt.

Ausbeute: 3,2 g (100% der Theorie).

R_F -Wert: 0,43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

b. 2-Nitro-4-phenyl-N-methyl-anilin

3,2 g (11,7 mMol) 2-Nitro-4-phenyl-N-methyl-aceranilid werden in 99 ml halbkonzentrierter Salzsäure 7 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingeengt.

Ausbeute: 2,0 g (75% der Theorie),
R_F-Wert: 0,8 (Kieselgel; Methylenchlorid)

c. 2-Amino-4-phenyl-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Nitro-4-phenyl-N-methylanilin und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 91% der Theorie,
R_F-Wert: 0,4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

d. 4-(6-Phenyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 7f aus 2-Amino-4-phenyl-N-methylanilin und 4-(2-Oxo-propionsäure)-benzonitril in Ethanol.

Ausbeute: 44% der Theorie,
R_F-Wert: 0,76 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

e. 4-(6-Phenyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-(6-Phenyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzonitril und Salzsäure/-Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 63% der Theorie,
C₂₃H₂₀N₄O×HCl (368,4/404,9)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 369.

Analog wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 4-(6-(2-Methyl)-phenyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochin-oxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 80% der Theorie,
C₂₄H₂₂N₄O×HCl (382,47/418,94)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 383

Beispiel 15

4-(6-(N-2-Ethoxycarbonyl-ethyl-N-isobutyl) aminocarbonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

a. 3-Isobutylamino-propionsäureethylester

7,7 g (0,05 Mol) 8-Alaninethylester-hydrochlorid, 3,6 g (0,05 Mol) Isobutyraldehyd, 5,1 g (0,05 Mol) Triethylamin und 3 g palladium auf Aktivkohle werden in 200 ml Ethanol gelöst und unter Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether digeriert, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 9,3 g (100% der Theorie) verunreinigt mit Triethylamin-hydrochlorid.

b. 3-N-[Isobutyl-(4-methylamino-3-nitro-benzoyl)-amino]-propionsäureethylester

4,5 g (25,9 mMol) 3-Isobutylamino-propionsäureethylester werden in 100 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Triethylamin suspendiert und nach Zugabe von 3,3 g (15,3 mMol) 4-Amino-3-nitrobenzoylchlorid über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Tetrahydrofuran wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid + 1-5% Ethanol eluiert.

Ausbeute: 4,7 g (87% der Theorie),
R_F-Wert: 0,32 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50 : 1)

c. 3-N-[Isobutyl-(4-methylamino-3-amino-benzoyl)-amino]-propionsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-N-[Isobutyl-(4-methylamino-3-nitro-benzoyl)-amino]-propionsäureethylester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Ethanol/Methylenchlorid.

Ausbeute: 100% der Theorie,
R_F-Wert: 0,78 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

d. 4-(6-(N-2-Ethoxycarbonylethyl-N-isobutyl)aminocarbonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 7f aus 3-[Isobutyl-(4-methylamino-3-amino-benzoyl)-amino]-propionsäureethylester und 4-(2-Oxopropionsäure)-benzonitril in Ethanol.
Ausbeute: 34% der Theorie.

e. 4-(6-(N-2-Ethoxycarbonylethyl-N-isobutyl)aminocarbonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidinhydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-(6-(N-2-Ethoxycarbonylethyl-N-isobutyl)aminocarbonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
Ausbeute: 71% der Theorie.

$C_{27}H_{35}N_5O_4 \times HCl$ (491.6/528.07)

Massenspektrum:

$(M+H)^+ = 492$

$(M+H+Na)^+ = 257.7$.

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-(6-(N-2-Ethoxycarbonylethyl-N-phenyl)aminocarbonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 85% der Theorie.

$C_{29}H_{29}N_5O_4 \times HCl$ (511.59/548.06)

Massenspektrum:

$(M+H)^+ = 512$

$(M+H+Na)^{++} = 267.8$

(2) 4-[6-(N-2-(1H-Tetrazol-5-yl)ethyl-N-phenyl)aminocarbonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidinhydrochlorid

Ausbeute: 37% der Theorie.

$C_{27}H_{25}N_9O_2 \times HCl$ (507.6/544.0)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 508$

(3) 4-(6-(Ethoxycarbonylmethyl-N-pyridin-2-yl)aminocarbonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidinhydrochlorid

Ausbeute: 84% der Theorie.

$C_{27}H_{26}N_6O_4 \times HCl$ (498.55/535.02)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 499$

(4) 4-(6-(N-2-Ethoxycarbonylethyl-N-pyridin-2-yl)aminocarbonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 50% der Theorie.

$C_{28}H_{28}N_6O_4 \times HCl$ (512.58/549.04)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 513$

Beispiel 16

4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-N'-(2-methylsulfonyl-ethoxy-carbonyl)-benzamidin

0.5 g (0.77 mMol) 4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid, 0.32 g (2.3 mMol) Kaliumcarbonat und 0.39 g (1.4 mMol) 2-(Methylsulfonyl)-ethyl-4-nitrophenylcarbonat werden in 40 ml Tetrahydrofuran 54 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird abdestilliert und der Rückstand in Methylenchlorid und Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen. Die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid chromatographiert und mit Methylenchlorid + 1-5% Ethanol eluiert.

Ausbeute: 180 mg (31.8% der Theorie), $C_{34}H_{34}N_6O_9S_2$ (734.80)

Massenspektrum:

$(M+H)^+ = 735$

$(M+Na)^+ = 757$

Beispiel 17

4-[6-(3-Carboxypropionyl-N-cyclopentyl)amino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl-benzamidin-hydrochlorid

400 mg (0.74 mMol) 4-[6-(3-Carboxypropionyl-N-cyclopentyl)amino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl-benzamidin-hydrochlorid werden in 15 ml halbkonzentrierter Salzsäure 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.
Ausbeute: 400 mg (98.5% der Theorie).

$C_{26}H_{29}N_5O_4 \times HCl$ (475.56/512.02)

Massenspektrum:

$(M+H)^+ = 476$

$(M+Na)^+ = 498$.

5 Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[(6-(2-Carboxy-piperidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 70,2% der Theorie,

10 $C_{27}H_{29}N_5O_4 \times HCl$ (487.56/524.03)

Massenspektrum:

$(M+H)^+ = 488$

$(M+Na)^+ = 510$

(2) 4-[(6-(3-Carboxypropionyl)-N-cyclopentylamino)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid

15 Ausbeute: 100% der Theorie,

$C_{29}H_{34}N_5O_4 \times HCl$ (515.62/552.08)

Massenspektrum:

$(M+H)^+ = 516$

20 $(M+Na)^+ = 538$

(3) 4-[(6-(2-Carboxymethylaminocarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 91,8% der Theorie,

$C_{28}H_{30}N_6O_5 \times HCl$ (530.59/567.05)

25 Massenspektrum:

$(M+H)^+ = 531$

$(M+Na)^+ = 553$

(4) 4-[(6-(2-(2-Carboxyethyl)aminocarbonyl-pyrrolidin-1-ylcarbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

30 Ausbeute: 99,2% der Theorie,

$C_{29}H_{32}N_6O_5 \times HCl$ (544.62/581.09)

Massenspektrum:

$(M+H)^+ = 545$

$(M+Na)^+ = 567$

(5) 4-[(6-(2-Carboxymethyl-Piperidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

35 Ausbeute: 88,4% der Theorie,

$C_{28}H_{31}N_5O_4 \times HCl$ (501.59/538.05)

Massenspektrum:

40 $(M+H)^+ = 502$

$(M+Na)^+ = 524$

(6) 4-[(6-(2-Carboxymethylaminocarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-carbonyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 75,9% der Theorie,

45 $C_{28}H_{28}N_6O_6 \times HCl$ (544.57/581.04)

Massenspektrum:

$(M+H)^+ = 545$

$(M+Na)^+ = 567$

(7) 4-[(6-(4-(2-Carboxy)ethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

50 Ausbeute: 80,1% der Theorie,

$C_{29}H_{33}N_5O_4 \times HCl$ (515.62/552.09)

Massenspektrum:

55 $(M+H)^+ = 516$

Beispiel 18

60 4-(6-(1-Ethoxycarbonylmethyl-4-isobutyl)-imidazol-5-yl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

a. 1-(4-Chloro-phenyl)-4-methyl-pentan-1-on

65 Zu einer Suspension von 66,7 g (0,5 Mol) Aluminiumchlorid in 300 ml Chlorbenzol wird eine Lösung von 56 g (0,42 Mol) Isocaproensäurechlorid in 20 ml Chlorbenzol zugetropft. Die Lösung wird 3 Stunden bei 50°C gerührt und anschließend eingedampft. Der Rückstand wird vorsichtig auf Eiswasser gegossen, mit Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die organische Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und der erhaltene Rückstand an Kieselgel mit Petrolether/Methylenchlorid (2 : 8) chromatographiert.

Ausbeute: 72.5 g (83% der Theorie).
 R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel; Methylenchlorid)

b. 2-Brom-1-(4-chlor-phenyl)-4-methyl-pentan-1-on

Zu einer Lösung von 72.5 g (0.344 Mol) 1-(4-Chlor-phenyl)-4-methyl-pentan-1-on in 300 ml Dioxan und 300 ml Methylenchlorid werden 55 g (0.344 Mol) Brom so zugetropft, daß gerade Entfärbung eintritt. Nach 10 Minuten bei Raumtemperatur wird das Solvens abgedampft.

Ausbeute: 99 g (100% der Theorie).
 R_F-Wert: 0.76 (Kieselgel; Methylenchlorid)

c. 5-(4-Chloro-phenyl)-4-isobutyl-1H-imidazol

38 g (0.43 Mol) 2-Brom-1-(4-chlor-phenyl)-4-methyl-pentan-1-on werden in 400 ml Formamid 10 Stunden auf 160°C erhitzt. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt und mit Ammoniak versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser und Ether nachgewaschen.

Ausbeute: 19 g (66% der Theorie).
 R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

d. [5-(4-Chlor-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester

19 g (0.085 Mol) 5-(4-Chlor-phenyl)-4-isobutyl-1H-imidazol werden in 500 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 41.5 g (0.3 Mol) Kaliumcarbonat und 16.7 g (0.13 Mol) Bromessigsäureethylester 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird vom Unlöslichen abfiltriert und die Mutterlauge eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Methanol (80 : 1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereint und eingedampft.

Ausbeute: 5.4 g (20% der Theorie).
 R_F-Wert: 0.54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

e. [5-(4-Chlor-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäure

4.8 g (0.015 Mol) [5-(4-Chlor-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester werden in 15 ml Ethanol und 40 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 2.0 g (0.05 Mol) Natriumhydroxid 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Alkohol wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure auf pH 5 gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 3.9 g (89% der Theorie).
 R_F-Wert: 0.38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)

f. [5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 1b aus [5-(4-Chlor-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäure und rauchender Salpetersäure bei -15°C.

Ausbeute: 75% der Theorie.
 R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)

g. [4-Isobutyl-5-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 7a aus [5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäure und Methylaminlösung (40%) bei 110°C.

Ausbeute: 99% der Theorie.
 R_F-Wert: 0.42 (Reversed Phase RP 18; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 6 : 4)

h. [4-Isobutyl-5-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester

100 ml absolutes Ethanol wird mit Chlorwasserstoff gesättigt und nach Zugabe von 3.6 g (0.011 Mol) [4-Isobutyl-5-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-essigsäure 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, mit Ammoniak basisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 2,9 g (73% der Theorie).
 R_F-Wert: 0.64 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

i. [4-Isobutyl-5-(4-methylamino-3-amino-phenyl)-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 1d aus [4-Isobutyl-5-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 79% der Theorie.
 R_F-Wert: 0.44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

k. 4-(6-(1-Ethoxycarbonylmethyl-4-isobutyl)-imidazol-5-yl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 7f aus [4-Isobutyl-5-(4-methylamino-3-amino-phenyl)-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester und 4-(2-Oxo-propionsäure)-benzonitril in Ethanol.

Ausbeute: 59% der Theorie.

R_F-Wert: 0.58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

l. 4-(6-(1-Ethoxycarbonylmethyl-4-isobutyl)-imidazol-5-yl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidinhydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-(6-(1-Ethoxycarbonylmethyl-4-isobutyl)-imidazol-5-yl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 68% der Theorie.

C₂₈H₃₂N₆O₃·HCl (500.61/537.07)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 501

Beispiel 19

4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-(methylcarbonyloxy-(methyl)-methylenoxycarbonyl)-benzamidin

a. Kohlensäure-(1-chlorethyl-4-nitrophenyl)-ester

Zu einer Lösung von 12.6 g (90 mMol) p-Nitrophenol in 300 ml Methylenchlorid und 7.2 g (91 mMol) Pyridin werden bei -10°C 14.2 g (99 mMol) Chlorameisensäure-1-chlorethylester zugetropft. Die Lösung wird 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser und 0.5%iger Natriumhydroxidlösung extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid chromatographiert und mit Methylenchlorid eluiert. Die vereinten Fraktionen werden eingedampft, mit Petrolether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 7.3 g (33% der Theorie),

R_F-Wert: 0.58 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3 : 7)

b. Essigsäure-1-(4-nitro-phenoxy-carbonyloxy)-ethylester

7.2 g (29.3 mMol) Kohlensäure-(1-chlorethyl-4-nitrophenyl)-ester und 10.9 g (34.2 mMol) Quecksilber(II)-acetat werden in 200 ml Eisessig 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid extrahiert.

Ausbeute: 4.2 g (53% der Theorie),

R_F-Wert: 0.48 (Kieselgel; Methylenchlorid)

c. 4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-(methylcarbonyloxy-(methyl)-methylenoxycarbonyl)benzamidin

360 mg (0.56 mMol) 4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid, 270 mg (1.0 mMol) Essigsäure-1-(4-nitro-phenoxy-carbonyloxy)-ethylester, 0.17 ml (1.0 mMol) N-Ethyl-diisopropylamin und 25 ml Methylenchlorid werden 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand an Aluminiumoxid chromatographiert und mit Methylenchlorid + o-2% Ethanol eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 260 mg (65% der Theorie),

C₃₅H₃₄N₆O₉S (714.76)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 715

(M+Na)⁺ = 737

Beispiel 20

4-[(6-(2-Ethoxycarbonyl)ethylsulfonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

a. Cyclopentyl-(4-fluor-3-nitro-phenyl)-amin

6.7 g (0.08 Mol) Cyclopentanon, 12.5 g (0.08 Mol) 4-Fluor-3-nitro-anilin und 30 ml (0.1 Mol) Titan-IV-isopropylat werden 30 Minuten bei 40°C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 150 ml Ethanol wird das Reaktionsgemisch 30 Minuten gerührt und anschließend portionsweise mit 2.4 g (0.066 Mol) Natriumborhydrid versetzt.

Nach 4 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und mit Essigester versetzt. Nach Filtration wird die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (9 : 1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 8.8 g (49% der Theorie),

R_F-Wert: 0.68 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4 : 1)

b. N-Cyclopentyl-(4-N-methylamino-2-nitro-phenyl)-amin

Hergestellt analog Beispiel 7a aus Cyclopentyl-(4-fluor-3-nitro-phenyl)-amin und Methylaminlösung.
Ausbeute: 100% der Theorie.

R_F-Wert: 0.44 (Kieselgel; Methylenchlorid)

c. 3-[Cyclopentyl-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-sulfamoyl]propionsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 1e aus Cyclopentyl-(4-N-methyl-2-nitro-phenyl)-amin und 3-Chlor-sulfonyl-propionsäure-methylester in Pyridin.

Ausbeute: 36% der Theorie.

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50 : 1)

d. 3-[Cyclopentyl-(3-amino-4-methylamino-phenyl)-sulfamoyl]propionsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-[Cyclopentyl-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-sulfamoyl]-propionsäuremethylester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methylenchlorid/Methanol.

Ausbeute: 100% der Theorie.

R_F-Wert: 0.52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50 : 1)

e. 4-[(6-(2-Ethoxycarbonyl)ethylsulfonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 7f aus 3-[Cyclopentyl-(3-amino-4-methylamino-phenyl)-sulfamoyl]-propionsäuremethylester und 4-(2-Oxo-propionsäure)-benzonitril in Ethanol.

Ausbeute: 51% der Theorie.

R_F-Wert: (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3 : 1)

f. 4-[(6-(2-Ethoxycarbonyl)ethylsulfonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidinhydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(6-(2-Ethoxycarbonyl)ethylsulfonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 51% der Theorie.

C₂₇H₃₃N₅O₅S×HCl (539.67/576.13)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 540.

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-(6-(3-Ethoxycarbonylpropionyl-N-cyclopentyl)amino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 83% der Theorie.

C₂₈H₃₃N₅O₄×HCl (503.61/540.08)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 504

(M+H+Na)⁺⁺ = 263.7

(2) 4-(6-(N-2-Ethoxycarbonylmethylcarbonyl-N-cyclopentyl)-amino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 53% der Theorie.

C₂₇H₃₁N₅O₄×HCl (489.59/526.54)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 490

(3) 4-[(6-Ethoxycarbonylmethylsulfonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidinhydrochlorid

Ausbeute: 87% der Theorie.

C₂₆H₃₁N₅O₅S×HCl (525.64/562.11)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 526

(4) 4-[(6-(Tetrazol-5-yl)methylcarbonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidinhydrochlorid

Ausbeute: 19% der Theorie.

C₂₅H₂₇N₉O₂×HCl (485.56/522.03)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 486

(M+Na)⁺ = 508

Beispiel 21

4-[(6-(1-Ethoxycarbonyl)cyclohexan-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

5

a. 1-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-cyclohexancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexancarbonsäure und rauchender Salpetersäure bei -25°C .

10 Ausbeute: 88,2% der Theorie.

b. 1-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-cyclohexancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 7a aus 1-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-cyclohexancarbonsäure und Methylaminlösung.

15 Ausbeute: 90,6% der Theorie.

R_f -Wert: 0,27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95 : 5)

c. 1-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-cyclohexancarbonsäureethylester

20 Hergestellt analog Beispiel 18h aus 1-(4-Methylamino-3-nitrophenyl)-cyclohexancarbonsäure und ethanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 87% der Theorie.

R_f -Wert: 0,82 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95 : 5)

25

d. 1-(3-Amino-4-methylamino-phenyl)-cyclohexancarbonsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 1-(4-Methylamino-3-nitrophenyl)-cyclohexancarbonsäureethylester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol/Methylenchlorid.

Ausbeute: 100% der Theorie.

30

e. 4-[(6-(1-Ethoxycarbonyl)cyclohexan-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 7f aus 1-(3-Amino-4-methylaminophenyl)-cyclohexancarbonsäureethylester und 4-(2-Oxo-propionsäure)-benzonitril in Ethanol.

35 Ausbeute: 57,1% der Theorie.

f. 4-[(6-(1-Ethoxycarbonyl)cyclohexan-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl]benzamidin-hydrochlorid

40 Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(6-(1-Ethoxycarbonyl)cyclohexan-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 84,6% der Theorie.

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3 \times \text{HCl}$ (446,55/483,01)

Massenspektrum: $M^+ = 446$.

45

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[(6-(1-Ethoxycarbonyl)-1,1-dimethyl)methylen-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 63% der Theorie.

50

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3 \times \text{HCl}$ (406,48/442,94)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 407$

(2) 4-[(6-(1-Ethoxycarbonyl)cyclopropan-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 31,6% der Theorie.

55

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3 \times \text{HCl}$ (404,48/477,41)

Massenspektrum: $M^+ = 404$

(3) 4-[(6-(1-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-1,1-dimethyl)-methylen-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 78% der Theorie.

60

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4 \times \text{HCl}$ (463,55/536,48)

Massenspektrum: $M^+ = 463$

(4) 4-[(6-(1-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid

Ausbeute: 55% der Theorie.

65

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4 \times \text{HCl}$ (461,53/534,46)

Massenspektrum: $M^+ = 461$

(5) 4-[(6-(1-Ethoxycarbonylmethyl-N-methylaminocarbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- Ausbeute: 80,6% der Theorie.
 $C_{26}H_{29}N_5O_4 \times HCl$ (475,56/512,02)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 476$
 (6) 4-[(6-(1-Ethoxycarbonylmethyl-N-methylaminocarbonyl-1,1-dimethyl)methylen-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid 5
 Ausbeute: 79% der Theorie.
 $C_{26}H_{31}N_5O_4 \times HCl$ (477,57/514,04)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 478$
 (7) 4-[(6-(1,1-Dimethyl-2-oxo-2-piperidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid 10
 Ausbeute: 89% der Theorie.
 $C_{26}H_{31}N_5O_2 \times HCl$ (445,57/482,04)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 446$
 (8) 4-[(6-(1,1-Dimethyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid 15
 Ausbeute: 69% der Theorie.
 $C_{25}H_{29}N_5O_2 \times HCl$ (431,55/468,01)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 432$
 (9) 4-[(6-(1,1-Dimethyl-2-oxo-2-dimethylamino-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid 20
 Ausbeute: 92% der Theorie.
 $C_{23}H_{27}N_5O_2 \times HCl$ (405,51/441,97)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 406$
 (10) 4-[(6-(1,1-Dimethyl-2-oxo-2-piperazin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid 25
 Ausbeute: 59% der Theorie.
 $C_{25}H_{30}N_6O_2 \times HCl$ (446,56/483,03)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 447$
 (11) 4-[(6-(1-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-N-methylaminocarbonyl)-cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid 30
 Ausbeute: 66% der Theorie.
 $C_{27}H_{31}N_5O_4 \times HCl$ (489,58/526,04)
 Massenspektrum:
 $(M+H)^+ = 490$
 $(M+H+Na)^{++} = 256,6$
 (12) 4-[(6-(4-Methyl-piperidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid 35
 Ausbeute: 89,2% der Theorie.
 $C_{27}H_{31}N_5O_2 \times HCl$ (457,58/494,05)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 458$
 (13) 4-[(6-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid 40
 Ausbeute: 33,2% der Theorie.
 $C_{25}H_{27}N_5O_2 \times HCl$ (429,56/466,0)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 430$
 (14) 4-[(6-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid 45
 Ausbeute: 80,2% der Theorie.
 $C_{26}H_{30}N_6O_2 \times HCl$ (458,56/495,03)
 Massenspektrum: 50
 $(M+H)^+ = 459$
 $(M+2H)^{++} = 230$
 (15) 4-[(6-(3-Methyl-piperidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid 55
 Ausbeute: 77,2% der Theorie.
 $C_{27}H_{31}N_5O_2 \times HCl$ (457,58/494,05)
 Massenspektrum:
 $(M+H)^+ = 458$
 $(M+Na)^+ = 480$
 (16) 4-[(6-(2-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid 60
 Ausbeute: 79% der Theorie.
 $C_{29}H_{33}N_5O_4 \times HCl$ (515,61/552,07)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 516$
 (17) 4-[(6-(2-Ethoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]benzamidin-hydrochlorid 65
 Ausbeute: 48,1% der Theorie.
 $C_{28}H_{31}N_5O_4 \times HCl$ (501,59/538,06)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 502(M+H+Na)⁺⁺ = 262,8

(18) 4-[(6-(2,3-Dihydroindol-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 77,6% der Theorie,

C₂₉H₂₇N₅O₂×HCl (477,57/514,04)Massenspektrum: (M+H)⁺ = 478

(19) 4-[(6-(2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 62,7% der Theorie,

C₂₆H₂₉N₅O₃×HCl (459,55/496,02)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 460(M+H+Na)⁺⁺ = 241,6

(20) 4-[(6-(2-Dimethylaminoethyl-N-methylaminocarbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Ausbeute: 66,9% der Theorie,

C₂₆H₃₂N₆O₂×HCl (460,59/497,05)Massenspektrum: (M+H)⁺ = 461

(21) 4-[(6-(3-Dimethylaminopropyl-N-methylaminocarbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Ausbeute: 59,7% der Theorie,

C₂₇H₃₄N₆O₂×HCl (474,61/511,08)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 475(M+2H)⁺⁺ = 238

(22) 4-[(6-(2-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 86,8% der Theorie,

C₃₀H₃₅N₅O₄×HCl (529,64/566,11)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 530(M+H+Na)⁺⁺ = 276,7

(23) 4-[(6-(2-(2-Ethoxycarbonyl)ethyl)aminocarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl) cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 87,3% der Theorie,

C₃₁H₃₆N₆O₅×HCl (572,67/609,13)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 573(M+H+Na)⁺⁺ = 298

(24) 4-[(6-(2-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl) cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 59,2% der Theorie,

C₃₀H₃₄N₆O₅×HCl (558,64/595,11)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 559(M+H+Na)⁺⁺ = 291

(25) 4-[(6-(4-(2-Methoxycarbonyl)ethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 47,4% der Theorie,

C₃₀H₃₅N₅O₄×HCl (529,64/566,11)Massenspektrum: (M+H)⁺ = 530

(26) 4-[(6-(1,1-Dimethyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-difluormethyl]-benzamidin-hydrochlorid

(27) 2-[(6-(1,1-Dimethyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-thiophen-5-ylamidin-hydrochlorid

(28) 2-[(6-(1,1-Dimethyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-thiazol-5-ylamidin-hydrochlorid

(29) 2-[(6-(1,1-Dimethyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-pyridin-5-ylamidin-hydrochlorid

(30) 5-[(6-(1,1-Dimethyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-pyridin-2-ylamidin-hydrochlorid

(31) 4-[(6-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-difluormethyl]-benzamidinhydrochlorid

(32) 2-[(6-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-thiophen-5-yl-amidinhydrochlorid

(33) 2-[(6-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-thiazol-5-

yl-amidinhydrochlorid

(34) 2-[(6-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-pyridin-5-yl-amidinhydrochlorid

(35) 5-[(6-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-pyridin-2-yl-amidinhydrochlorid

5

Beispiel 22

4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-thiono-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

10

a. 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amino-1-methyl-2-thiono-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril

15

830 mg (1.5 mMol) 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril und 310 mg (0.75 mMol) 2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid werden in 20 ml Toluol 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (99 : 1) eluiert.

Ausbeute: 34,1% der Theorie.

 $C_{30}H_{25}N_5O_4S_2$ (583,68)Massenspektrum: $M^+ = 583$

20

b. 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino 1-methyl-2-thiono-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

25

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-2-thiono-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 19,4% der Theorie.

 $C_{30}H_{28}N_5O_4S_2 \cdot HCl$ (600,72/637,17)Massenspektrum: $(M+H)^+ = 601$

30

Beispiel 23

4-[(6-(1-Carboxy)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

35

a. 4-[(6-(1-Carboxy)cyclopropan-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-N-hydroxybenzamidin

1,0 g (2,78 mMol) 4-[(6-(1-Carboxy)cyclopropan-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril, 0,47 g (6,76 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 0,35 g (3,3 mMol) Kaliumcarbonat werden in 100 ml Methanol und 10 ml Wasser 25 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid + 5–10% Ethanol eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 0,34 g (31% der Theorie),

 R_f -Wert: 0,6 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

45

b. 4-[(6-(1-Carboxy)Cyclopropan-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin

300 mg (0,76 mMol) 4-[(6-(1-Carboxy)cyclopropan-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-N-hydroxybenzamidin werden in 30 ml Essigsäure 90% gelöst und nach Zugabe von 400 mg Palladium auf Aktivkohle bei 60°C mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methanol eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden eingedampft, mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 70 mg (24% der Theorie),

 $C_{21}H_{20}N_4O_3$ (376,42)Massenspektrum: $(M+H)^+ = 377$

55

Beispiel 24

4-[(6-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-(ethoxycarbonylmethyl)methylen-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

60

a. 2-(4-Chlor-phenyl)-1-pyrrolidin-1-yl-ethanon

Hergestellt analog Beispiel 2a aus p-Chlorphenylessigsäure, Pyrrolidin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 75% der Theorie.

 R_f -Wert: 0,5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

65

b. 3-(4-Chlor-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester

16,8 g (0,075 Mol) 2-(4-Chloro-phenyl)-1-pyrrolidin-1-yl-ethanon werden in 175 ml Dimethylsulfoxid gelöst und nach Zugabe von 8,9 g (0,08 Mol) Kalium-tert.butylat 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 18,1 ml (0,085 Mol) Iodessigsäureethylester wird das Reaktionsgemisch 45 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Petrolether und später mit Petrolether/Essigester (8 : 2 und 1 : 1) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 11,0 g (48% der Theorie).

R_F-Wert: 0,73 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 7 : 3)

c. 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester und 3-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester

Zu 40 ml rauchender Salpetersäure werden bei -30°C portionsweise 7,8 g (0,025 Mol) 3-(4-Chlor-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester gegeben. Die Lösung wird 15 Minuten bei -30°C gerührt und anschließend auf Eiswasser gegossen. Das überstehende Wasser wird abdekantiert, der Rückstand in Essigester und Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen und extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 7,9 g (89% der Theorie) 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester und 3-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester als Isomerengemisch im Verhältnis 1 : 9.

R_F-Wert: 0,68 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

d. 3-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-ylbuttersäureethylester

7,9 g (23 mMol) 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester und 3-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester (Isomerengemisch) werden in 65 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 5 ml Methylamin in einem Druckgefäß 1 Stunde auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur und Zugabe von 5 g Kieselgel wird zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Petrolether und später mit Petrolether/Essigester (9 : 1) eluiert wird.

Ausbeute: 330 mg (3,6% der Theorie).

R_F-Wert: 0,58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

C₁₇H₂₃N₃O₅ (349,4)

Massenspektrum: M⁺ = 349

e. 3-(4-Methylamino-3-amino-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-ylbuttersäureethylester

300 mg (8,6 mMol) 3-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester werden in 60 ml Essigester und 10 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 600 mg Raney-Nickel 2,5 Stunden bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt.

Ausbeute: 260 mg (94% der Theorie).

R_F-Wert: 0,28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

f. 4-[(5-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-(ethoxycarbonylmethyl)methylen-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und 4-[(5-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-(ethoxycarbonylmethyl)methylen-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril

260 mg (0,81 mMol) 3-(3-Amino-4-methylamino-phenyl)-4-cyclopentyl-4-oxo-buttersäureethylester und 189 mg (1,0 mMol) 3-(4-Cyano-phenyl)-2-oxo-propionsäure werden in 10 ml Ethanol 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit 5 g Kieselgel versetzt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Petrolether und später mit Petrolether/Essigester (9 : 1 und 8 : 2) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 100 mg (28% der Theorie) 4-[(5-(Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-(ethoxycarbonylmethyl) methylen-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril.

R_F-Wert: 0,28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

C₂₆H₂₈N₄O₃ (444,5)

Massenspektrum: M⁺ = 444

und 200 mg (52% der Theorie) 4-[(5-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl-(ethoxycarbonylmethyl) methylen-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril.

C₂₇H₂₈N₄O₄ (472,5)

Massenspektrum: M⁺ = 472

g. 4-[(6-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-(ethoxycarbonylmethyl)-methylen-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl] benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(6-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-(ethoxycarbonylmethyl)methylen-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 29,6% der Theorie.

C₂₇H₃₁N₅O₄·HCl (489.57/526.03)Massenspektrum: (M+H)⁺ = 490

Beispiel 25

4-[(6-(Ethoxycarbonylmethylcarbonyl-N-cyclopentylamino)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(6-(N-tert-Butyloxycarbonylamino)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril

Eine Suspension von 10.6 g (0.03 Mol) 4-[(6-Carboxycyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril in 110 ml tert-Butanol wird unter Stickstoffatmosphäre mit 4,2 ml (0.03 Mol) Triethylamin und 7 ml (0.03 Mol) phosphorsäurediphenylesterazid versetzt und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Suspension wird auf 20°C abgekühlt und innerhalb 30 Minuten mit 2.7 g (0.024 Mol) Kalium-tert.butylat versetzt. Nach 2 Stunden wird mit Eiswasser verrührt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Citronensäure gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 12.5 g (97% der Theorie).

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

b. 4-[(6-Aminocyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril

12.5 g (0.03 Mol) 4-[(6-(N-tert-Butyloxycarbonylamino)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]benzonitril werden in 160 ml Dioxan suspendiert und nach Zugabe von 400 ml 6N Salzsäure 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird auf Eiswasser gegossen und mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt. Anschließend wird mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak (100 : 2 : 0.05, 20 : 1 : 0.025 und 10 : 1 : 0) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 6.6 g (69% der Theorie).

R_F-Wert: 0.28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

c. 4-[(6-(N-Cyclopentylamino)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril

3.0 g (9 mMol) 4-[(6-Aminocyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril und 1.0 ml (11.2 mMol) Cyclopentanone werden in 150 ml Tetrahydrofuran und 0.54 ml (9 mMol) Eisessig gelöst, unter Stickstoffatmosphäre bei 22°C portionsweise mit 2.5 g (12 mMol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf Eiswasser gegossen, mit Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 3.3 g (92% der Theorie).

R_F-Wert: 0.58 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9 : 1)

d. 4-[(6-(Ethoxycarbonylmethylcarbonyl-N-cyclopentylamino)-cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril

Zu einer Lösung von 2.0 g (5 mMol)-[(6-(N-Cyclopentylamino)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril in 40 ml Tetrahydrofuran werden 0.77 ml (5.5 mMol) Triethylamin gegeben und anschließend 0.7 ml (5.5 mMol) Malonsäuremonoethylesterchlorid zugegeben. Die Reaktion wird auf 20°C abgekühlt, 30 Minuten nachgerührt und mit Eiswasser versetzt. Danach wird mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt, mit Essigester extrahiert, die organischen Phasen mit Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Cyclohexan/Essigester/Eisessig (1 : 1 : 0.001) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 2.1 g (82% der Theorie).

R_F-Wert: 0.22 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

e. 4-[(6-(Ethoxycarbonylmethylcarbonyl-N-cyclopentylamino)-cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(6-(Ethoxycarbonylmethylcarbonyl-N-cyclopentylamino)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

C₃₀H₃₅N₅O₄·HCl (529.64/566.11)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 530

(M+H+Na)⁺⁺ = 276.7.

Analog wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 4-[(6-(3-Ethoxycarbonylpropionyl)-N-cyclopentylamino)-cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 98% der Theorie.
 $C_{31}H_{37}N_5O_4 \cdot HCl$ (543,67/580f 13)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 544$

5

Beispiel 26

4-[(6-(1-Ethoxycarbonylmethylcarbonylamino-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-
 chinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

10

a. 5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5-methyl-imidazolidin-2,4-dion

Zu 50 ml rauchender Salpetersäure werden bei $-25^\circ C$ bis $-35^\circ C$ portionsweise 10,0 g (4,45 mMol) 5-(4-Chlor-phenyl)-5-methylimidazolidin-2,4-dion gegeben. Nach 45 Minuten bei $-25^\circ C$ bis $-20^\circ C$ wird das Reaktionsgemisch auf
 Eiswasser gegossen. Das kristalline Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

15

Ausbeute: 10,5 g (100% der Theorie).

Schmelzpunkt: $173-178^\circ C$

R_f -Wert: 0,30 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

20

b. 2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäure

10,5 g (0,044 Mol) 5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5-methyl-imidazolidin-2,4-dion werden in 200 ml Dioxan und 700 ml 6N Salzsäure 5 Tage unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt und eingedampft, in Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wird eingedampft, mit Toluol versetzt und zur Trockene eingedampft. Der
 Rückstand wird mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

25

Ausbeute: 6,8 g (63% der Theorie).

R_f -Wert: 0,24 (Reversed Phase RP8; 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 1 : 1)

c. 2-tert.Butoxycarbonylamino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäure

30

6,8 g (0,028 Mol) 2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäure werden in 100 ml Dioxan, 20 ml Wasser und 0,5 ml (0,061 Mol) Triethylamin gelöst und nach Zugabe von 7,3 g (0,033 Mol) Pyrokohlensäure-di-tert.butyldicarbonat 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Essigester verdünnt und mit Kaliumhydrogensulfatlösung und Wasser gewaschen. Die organischen Extrakte werden vereinigt, getrocknet und eingedampft.

35

Ausbeute: 9,6 g (100% der Theorie).

R_f -Wert: 0,31 (Reversed Phase RP8; 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 1 : 2)

d. [1-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl]-carbaminsäure-tert.butylester

40

Hergestellt analog Beispiel 2a aus 2-tert.Butoxycarbonylamino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäure, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, Pyrrolidin und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 94% der Theorie.

R_f -Wert: 0,11 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

45

e. [1-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl]-carbaminsäure-tert.butylester

Hergestellt analog Beispiel 7a aus [1-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl]-carbaminsäure-tert.butylester und Methylaminlösung in Dimethylformamid bei $160^\circ C$.

R_f -Wert: 0,79 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9 : 1)

50

f. [1-(3-Amino-4-methylamino-phenyl)-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl]-carbaminsäure-tert.-butylester

Hergestellt analog Beispiel 1d aus [1-(4-Methylamino-3-nitrophenyl)-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl]-carbaminsäure-tert.butylester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 100% der Theorie.

R_f -Wert: 0,63 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9 : 1)

55

g. 4-[(6-(1-tert.Butoxycarbonylamino-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril

60

Hergestellt analog Beispiel 7f aus [1-(3-Amino-4-methylaminophenyl)-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl]-carbaminsäure-tert.butylester und 4-(2-Oxo-propionsäure)-benzonitril in Ethanol.

Ausbeute: 54% der Theorie.

R_f -Wert: 0,18 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

65

h. 4-[(6-(1-Amino-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 25b aus 4-[(6-(1-tert.Butoxycarbonylamino-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril und 6N Salzsäure in Dioxan.

Ausbeute: 89% der Theorie.

R_F-Wert: 0.11 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 9 : 1 : 0, 01)

i. 4-[(6-(1-Ethoxycarbonylmethylcarbonylamino-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 4-[(6-(1-Amino-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril, Malonsäuremonoethylesterchlorid und Triethylanilin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 78% der Theorie.

R_F-Wert: 0.58 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9 : 1)

k. 4-[(6-(1-Ethoxycarbonylmethylcarbonylamino-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(6-(1-Ethoxycarbonylmethylcarbonylamino-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 73% der Theorie.

C₂₉H₃₄N₆O₅·HCl (546.63/583.11)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 547

(M+H+Na)⁺⁺ = 285

Beispiel 27

4-[(7-(4-Methyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

a. N-(3-Brom-phenyl)-3-oxo-butyramid

10,9 g (0.1 Mol) 3-Bromanilin werden bei 160°C zu 52 ml (0,4 Mol) Acetessigester getropft. Nach 15 Minuten bei 160°C wird der überschüssige Acetessigester am Hochvakuum abdestilliert. Nach Abkühlung wird der Rückstand in Methylenchlorid gelöst und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Ethanol 9 : 1 eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 17,7 g (69% der Theorie),

R_F-Wert: 0.83 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9 : 1)

b. 7-Brom-4-methyl-1H-chinolin-2-on

3,5 g (0,013 Mol) N-(3-Brom-phenyl)-3-oxo-butyramid werden portionsweise bei 85°C in 4,7 ml konz. Schwefelsäure eingetragen und danach 15 Minuten bei 105°C gerührt. Anschließend wird auf 60°C abgekühlt, in Eiswasser eingerührt und mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 2,2 g (68% der Theorie),

R_F-Wert: 0.66 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9 : 1)

c. 7-Brom-2-chlor-4-methyl-chinolin

2,1 g (9,2 mMol) 7-Brom-4-methyl-1H-chinolin-2-on werden in 30 ml Phosphoroxidchlorid 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt und anschließend bei 30 bis 50°C mit Wasser zersetzt. Nach Zugabe von konz. Ammoniak wird das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 2,0 g (85% der Theorie),

R_F-Wert: 0.71 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2 : 1)

d. 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)oxy]-benzonitril

1,9 g (7,4 mMol) 7-Brom-2-chlor-4-methyl-chinolin werden mit 1,8 g (14,8 mMol) 4-Hydroxybenzonitril 1 Stunde bei 175°C geschmolzen. Nach Abkühlung wird das Reaktionsprodukt mit Essigester ausgekocht. Nach Filtration wird die Mutterlauge mit Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Rückstände werden über Kieselgel chromatographiert und mit Cyclohexan/Essigester (9 : 1 und 5 : 1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 1,6 g (66% der Theorie),

R_F-Wert: 0.46 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4 : 1)

e. 4-[(7-(4-Methyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril

Zu einer Suspension von 1,5 g (4,4 mMol) 4-[(7-Brom-4-methylchinolin-2-yl)oxy]-benzonitril in 20 ml Toluol und 0,94 g (8,8 mMol) Natriumcarbonat in 6 ml Wasser werden 0,14 g (0,12 mMol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und 0,6 g (4,4 mMol) 4-Methylphenylboronsäure gegeben. Die Suspension wird 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit Essigester extrahiert und mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Cyclohexan/Essigester (1 : 0 und 9 : 1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 1,1 g (71% der Theorie),
R_F-Wert: 0,43 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4 : 1)

f. 4-[(7-(4-Methyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(7-(4-Methyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 11% der Theorie,
C₂₄H₃₁N₄O×HCl (367,46/403,92)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 368

(2M+H)⁺ = 735.

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 75% der Theorie,

C₁₇H₁₄BrN₃O×HCl (356,24/392,70)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 356/8 (Br)

(2) 4-[(7-(2-Methyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 71% der Theorie,

C₂₄H₂₁N₃O×HCl (367,46/403,92)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 368

(3) 4-[(7-(2-Ethoxycarbonyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl) oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 16% der Theorie,

C₂₆H₂₃N₃O₃×HCl (425,49/461,95)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 426

(4) 4-[(7-(4-Ethoxycarbonyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 61% der Theorie,

C₂₆H₂₃N₃O₃×HCl (425,49/461,95)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 426

(5) 4-[(7-(3-Ethoxycarbonyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 57% der Theorie,

C₂₆H₂₃N₃O₃×HCl (425,49/461,95)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 426

(6) 4-[(7-(3-Amino)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 93% der Theorie,

C₂₃H₂₀N₄O×HCl (368,45/404,91)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 369

(7) 4-[(7-(3-Ethoxycarbonylmethylamino)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 98% der Theorie,

C₂₇H₂₆N₄O₃×HCl (454,54/491,00)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 455

(8) 4-[(7-(3-Nitro)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 79% der Theorie,

C₂₃H₁₈N₄O₃×HCl (398,43/434,89)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 399

(9) 4-[(7-(4-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 86% der Theorie,

C₂₈H₂₆N₄O₄×HCl (482,54/519,0)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 483

(10) 4-[(4-Methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 35% der Theorie,

C₁₇H₁₅N₃O×HCl (277,33/313,79)

Massenspektrum: M⁺ = 277

(11) 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)-thio]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 100% der Theorie,

C₁₇H₁₄BrN₃S×HCl (372,31/408,77)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 372/4 (Br)

- (12) 4-[(7-(2-Ethoxycarbonyl)-propionyl-N-ethylamino-4-methylchinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid
 Ausbeute: 43% der Theorie.
 $C_{25}H_{28}N_4O_4 \times HCl$ (448,5/484,97)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 449$
- (13) 4-[(7-Ethoxycarbonylmethylcarbonyl-N-ethylamino-4-methylchinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid 5
 Ausbeute: 60% der Theorie.
 $C_{24}H_{26}N_4O_4 \times HCl$ (434,49/470,96)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 435$
- (14) 4-[(7-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-N-ethylamino-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid 10
 Ausbeute: 73% der Theorie.
 $C_{24}H_{27}N_5O_4 \times HCl$ (449,51/485,97)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 450$
- (15) 4-[(7-(1H-Tetrazol-5-yl)-methylcarbonyl-N-ethylamino-4-methyl-chinolin-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 42,8% der Theorie. 15
 $C_{22}H_{23}N_9O \times HCl$ (429,49/465,96)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 430$
- (16) 4-[(7-(1-Ethoxycarbonylmethylcarbonylamino)-ethyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxy]-benzamidin-hydrochlorid 20
 Ausbeute: 10,6% der Theorie.
 $C_{24}H_{26}N_4O_4 \times HCl$ (434,49/470,97)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 435$
- (17) 4-[(7-(1-(2-Ethoxycarbonyl)ethyl)carbonylamino)-ethyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxy]-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 12,4% der Theorie. 25
 $C_{25}H_{28}N_4O_4 \times HCl$ (448,53/485,00)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 449$
- (18) 4-[(7-(1-Acetylamino)-ethyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxy]benzamidin-hydrochlorid 30
 Ausbeute: 55% der Theorie.
 $C_{21}H_{22}N_4O_2 \times HCl$ (362,44/398,9)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 363$

Beispiel 28

- 4-[(7-(2-(E)-Ethoxycarbonyl)ethyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxol-benzamidin-hydrochlorid 35
- a. 4-[7-(2-Formyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yloxy]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 27e aus 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl) oxy]-benzonitril, 2-Formylbenzolboronsäure, Natriumcarbonat und Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) in Toluol/Wasser. 40
 Ausbeute: 73% der Theorie.
 R_f -Wert: 0.29 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4 : 1)

- b. 4-[(7-(2-(E)-Carboxyethyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxol-benzonitril 45

Eine Suspension von 1,8 g (5 mMol) 4-[7-(2-Formyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl)oxy]-benzonitril in 8 ml Pyridin wird mit 0,9 g (8,6 mMol) Malonsäure und 0,05 ml Piperidin 2,5 Stunden auf 125°C erhitzt. Nach Abkühlung wird die gebildete Lösung auf Eiswasser gegossen und mit Citronensäure auf pH 3-4 gestellt. Anschließend wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase wird mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. 50
 Ausbeute: 1,6 g (79% der Theorie).
 R_f -Wert: 0.59 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9 : 1)

- c. 4-[(7-(2-(E)-Ethoxycarbonyl)ethyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxol-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(7-(2-(E)-Carboxyethyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. 55
 Ausbeute: 87% der Theorie.
 $C_{28}H_{27}N_3O_3 \times HCl$ (453,55/490,01)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 454$ 60

Beispiel 29

- 4-[(7-(2-Ethoxycarbonyl)ethyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxol-benzamidin-hydrochlorid

- a. 4-[(7-(2-Carboxyethyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]benzonitril 65

0,8 g (2 mMol) 4-[(7-(2-(E)-Carboxyethyl)-phenyl-4-methylchinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 0,2 g Palladium auf Aktivkohle bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert.

Der Katalysator wird abfiltriert, die Mutterlauge eingedampft, mit Eiswasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0,8 g (98% der Theorie),

5 R_f -Wert: 0,68 (Kieselgel; Essigester)

b. 4-[(7-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxol-benzamidin-hydrochlorid]

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(7-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 87% der Theorie)

$C_{28}H_{27}N_3O_3 \times HCl$ (453,55/490,01)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 454$.

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

15

(1) 4-[(7-(2-Ethoxycarbonyl-2-methyl)ethyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 71,8% der Theorie

$C_{23}H_{25}N_3O_3 \times HCl$ (391,48/427,94)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 392$

20

(2) 4-[(7-(2-Ethoxycarbonyl-1-methyl)ethyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 93,7% der Theorie,

$C_{23}H_{25}N_3O_3 \times HCl$ (391,48/427,94)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 392$

25

(3) 4-[(7-(2-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-1-methyl)ethyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 14,8% der Theorie,

$C_{25}H_{28}N_4O_4 \times HCl$ (448,52/484,98)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 449$

(4) 4-[(7-Methoxycarbonyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 86% der Theorie,

30

$C_{19}H_{17}N_3O_3 \times HCl$ (335,37/371,83)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 336$

(5) 4-[(7-(2-Ethoxycarbonyl)-ethyl-N-(pyridin-2-yl)-aminocarbonyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 61% der Theorie,

$C_{28}H_{27}N_5O_4 \times HCl$ (497,56/534,03)

35

Massenspektrum:

$(M+H)^+ = 498$

$(M+2H)^{++} = 249,6$

40

Beispiel 30

4-[(7-(2-Methyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)-amino]-benzonitril

45

17,7 g (0,069 Mol) 7-Brom-2-chlor-4-methyl-chinolin und 9,0 g (0,076 Mol) 4-Aminobenzonitril werden in 150 ml Eisessig 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verrührt und mit Ammoniak alkalisch gestellt. Das Rohprodukt wird abgesaugt und danach an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Ethanol (99 : 1 und 98 : 2) eluiert wird.

50

Ausbeute: 17,5 g (75% der Theorie),

R_f -Wert: 0,41 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 98 : 2)

b. 4-[(7-(2-Methyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-amino]benzonitril

55

Hergestellt analog Beispiel 27e aus 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)-amino]-benzonitril, 2-Methylphenylboronsäure, Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium (0) und Natriumcarbonat in Toluol/Wasser.

Ausbeute: 68% der Theorie,

R_f -Wert: 0,21 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4 : 1)

60

c. 4-[(7-(2-Methyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-amino]benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(7-(2-Methyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-amino]-benzonitril und Salzsäure/-Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 68,4% der Theorie,

65

$C_{24}H_{22}N_4 \times HCl$ (366,47/402,93)

Massenspektrum: $M^+ = 366$.

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

- (1) 4-[(7-Ethoxycarbonylmethylcarbonyl-N-ethylamino-4-methylchinolin-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid
 Ausbeute: 2,3% der Theorie.
 $C_{24}H_{28}N_6O_3 \times HCl$ (448,52/484,99)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 449$
- (2) 4-[(7-Acetyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-amino]-benzamidinhydrochlorid
 Ausbeute: 100% der Theorie.
 $C_{19}H_{18}N_4O \times HCl$ (318,39/354,85)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 319$
- (3) 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid
 Ausbeute: 77,9% der Theorie.
 $C_{17}H_{15}BrN_4 \times HCl$ (355,26/391,72)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 355/7$ (Br)

Beispiel 31

4-[(7-(4-Carboxy)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

250 mg (0,5 mMol) 4-[(7-(4-Ethoxycarbonyl)-phenyl-4-methylchinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid werden in 6 ml 1-molare Lithiumhydroxidlösung und 6 ml Tetrahydrofuran 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit 10 ml 1N Salzsäure versetzt. Das organische Lösemittel wird abdestilliert, 10 ml Ammoniumchloridlösung zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet.
 Ausbeute: 140 mg (60% der Theorie).
 $C_{24}H_{19}N_3O_3 \times HCl$ (397,44/433,9)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 398$

Beispiel 32

4-[(7-((E/Z)-2-Ethoxycarbonyl-2-methyl)ethylenyl-4-methylchinolin-2-yl)-oxo]benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(7-((E/Z)-2-Ethoxycarbonyl-2-methyl)ethylenyl-4-methylchinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril

1,7 g (5 mMol) 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril, 0,71 g (6,25 mMol) Methacrylsäureethylester, 1,3 g (12,5 mMol) Triethylamin, 0,26 g (0,1 mMol) Triphenylphosphin und 0,11 g (0,05 mMol) Palladium(II)-acetat werden unter Stickstoffatmosphäre in 10 ml Xylol 7 Stunden bei 120°C erhitzt. Anschließend wird abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (4 : 1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.
 Ausbeute: 0,48 g (25,8% der Theorie).
 R_F -Wert: 0,55 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4 : 1)

b. 4-[(7-((E/Z)-2-Ethoxycarbonyl-2-methyl)ethylenyl-4-methylchinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(7-((E/Z)-2-Ethoxycarbonyl-2-methyl)ethylenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 78,8% der Theorie.
 $C_{23}H_{23}N_3O_3 \times HCl$ (389,46/425,92)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 390$.

Analog wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 4-[(7-((E)-2-Ethoxycarbonyl-1-methyl)ethylenyl-4-methylchinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid
 Ausbeute: 24% der Theorie.
 $C_{23}H_{23}N_3O_3 \times HCl$ (389,46/425,92)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 390$

Beispiel 33

4-[(7-Ethoxycarbonylmethyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(7-Allyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxy]-benzonitril

6,8 g (0,02 Mol) 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxy]-benzonitril, 6,8 g (5,9 mMol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und 6,8 ml (0,022 Mol) Allyltributylzinn werden unter Stickstoffatmosphäre in 50 ml Toluol 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Toluol wird abdestilliert, der Rückstand mit Ether verrieben und abgesaugt. Die Mutterlauge wird mit Kieselgel versetzt und eingedampft. Anschließend wird an Kieselgel chromatographiert und mit Cyclohexan/Essigester (95 : 5 und 9 : 1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.
 Ausbeute: 6,0 g (88% der Theorie).

R_F-Wert: 0.51 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4 : 1)

b. 4-(7-Ethoxycarbonylmethyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo] benzonitril

3 g (0,01 Mol) 4-[(7-Allyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxy]-benzonitril werden in 50 ml Methylenchlorid und 40 ml Acetonitril gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 15,7 g (0,073 Mol) Natriumperiodat und 50 mg Rutheniumtrichlorid in 90 ml Wasser versetzt. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (1 : 0 und 50 : 1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 1,25 g (40% der Theorie),

R_F-Wert: 0.12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 30 : 1)

c. 4-[(7-Ethoxycarbonylmethyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(7-Ethoxycarbonylmethyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 43% der Theorie,

C₂₁H₂₁N₃O₃·HCl (363,42/399,89)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 364.

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[(7-Allyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 88% der Theorie,

C₂₀H₁₉N₃O·HCl (317,4/353,86)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 318

(2) 4-[(7-(1-Ethoxycarbonyl)-cyclopentyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 88% der Theorie,

C₂₅H₂₇N₃O₃·HCl (417,52/453,98)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 418

(3) 4-[(7-(1-Hydroxy)-but-3-yn-4-yl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 47,2% der Theorie,

C₂₁H₁₉N₃O₂·HCl (345,4/381,86)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 346

(4) 4-[(7-(1-Methoxycarbonyl)-1,1-dimethyl)methylen-4-methylchinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 72% der Theorie,

C₂₂H₂₃N₃O₃·HCl (377,45/413,92)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 378

(5) 4-[(7-(1-Ethoxycarbonyl)-propyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 81% der Theorie,

C₂₃H₂₅N₃O₃·HCl (391,48/427,94)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 392

(6) 4-[(7-Bis-ethoxycarbonyl-methylen-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 91% der Theorie,

C₂₄H₂₅N₃O₅·HCl (435,49/471,95)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 436

(7) 4-[(7-(1-Aminocarbonyl)-1,1-dimethyl)methylen-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 87% der Theorie,

C₂₁H₂₂N₄O₂·HCl (362,44/398,9)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 363

(8) 4-[(7-(2-Hydroxyethylaminocarbonyl)-1,1-dimethyl)methylen-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 82% der Theorie,

C₂₃H₂₆N₄O₃·HCl (406,49/442,96)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 407

(9) 4-[(7-(Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-1,1-dimethyl)-methylen-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 44% der Theorie,

C₂₅H₂₈N₄O₄·HCl (448,53/485,0)

Massenspektrum: M⁺ = 448

(10) 4-[(7-(Cyclopenten-1-yl)-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 92% der Theorie,

C₂₂H₂₁N₃O·HCl (343,3/379,9)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 344

(11) 4-[(7-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-carbonylamino-1,1-dimethyl)methylen-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 91% der Theorie,

C₂₆H₃₀N₄O₄·HCl (462,56/499,02)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 463

Beispiel 34

4-[(7-(2-Methyl-5-ethoxycarbonyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

5

a. 4-Carboxy-2-methyl-phenylboronsäure

Zu einer Lösung von 0.9 g (4 mMol) 3-Brom-4-methyl-benzoesäure in 15 ml n-Hexan werden unter Stickstoffatmosphäre bei -78°C 11.3 ml (18 mMol) n-Butyllithium (1.6 molar in Hexan) getropft. Nach 1 Stunde bei -78°C werden 0.6 ml (5 mMol) Trimethylborat zugetropft. Nach weiteren 2 Stunden bei -78°C wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und mit Essigester und Eiswasser versetzt. Danach wird mit Salzsäure angesäuert, die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0.43 g (60% der Theorie),

R_F-Wert: 0.1 (Kieselgel: Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

15

b. 4-[(7-(2-Methyl-5-carboxy)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril

Eine Lösung von 0.75 g (2.2 mMol) 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)oxy]-benzonitril und 75 mg (0.064 mMol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) in 9 ml Toluol werden unter Stickstoffatmosphäre mit einer Lösung von 0.47 g (4.4 mMol) Natriumcarbonat in 3 ml Wasser und 0.4 g (2.2 mMol) 4-Carboxy-2-methyl-phenylboronsäure in 5 ml Methanol versetzt und 4 Stunden bei 95°C gerührt. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Eiswasser versetzt, mit Eisessig auf pH 5 gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (1 : 0, 100 : 1 und 30 : 1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 0.13 g (15% der Theorie),

R_F-Wert: 0.36 (Kieselgel: Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

20

25

c. 4-[(7-(2-Methyl-5-ethoxycarbonyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

30

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(7-(2-Methyl-5-carboxy)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 75% der Theorie,

C₂₇H₂₅N₃O₃·HCl (439.52/475.99)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 440.

35

Analog wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 4-[(7-(2-Methyl-5-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-phenyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 90% der Theorie,

C₂₉H₂₈N₄O₄·HCl (496.58/533.04)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 497

40

Beispiel 35

45

4-[(7-Acetylamino-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

225 mg (6.9 mMol) 4-[(7-Amino-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]benzamidin-hydrochlorid werden mit 2 ml Methanol und 10 ml Acetanhydrid 40 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt, mit Ether verdünnt, der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 90 mg (29,7% der Theorie),

C₁₉H₁₈N₄O₂·HCl (334.38/370.84)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 335

50

Beispiel 36

55

4-[(7-(3-Ethoxycarbonylmethyl)-4,5-dihydroimidazol-2-on-1-yl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

60

a. 4-[(7-Chlorethylaminocarbonylamino-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril

2.25 g (8.5 mMol) 4-[(7-Amino-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]benzonitril werden in 25 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 2.25 g (21 mMol) Chlorethylisocyanat 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser eingerührt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet, mit Kieselgel versetzt und eingedampft. Anschließend wird an Kieselgel chromatographiert und mit Essigester/Petrolether (1 : 9 und 3 : 7) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

65

Ausbeute: 1,8 g (56% der Theorie),

R_F-Wert: 0.61 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

b. 4-[(7-(4,5-Dihydroimidazol-2-on-1-yl)-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril

1,8 g (6 mMol) 4-[(7-Chlorethylaminocarbonylamino-4-methylchinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril werden in 75 ml tert. Butanol gelöst und portionsweise mit 1,1 g (0,01 Mol) Kalium-tert. butylat versetzt. Anschließend wird noch 1 Stunde nachgerührt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Essigsäure 2N und Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1,55 g (75% der Theorie),

R_F-Wert: 0.57 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

c. 4-[(7-((3-Ethoxycarbonylmethyl)-4,5-dihydroimidazol-2-on-1-yl)-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril

1,5 g (6,1 mMol) 4-[(7-(4,5-Dihydroimidazol-2-on-1-yl)-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril und 3,6 g (0,026 Mol) Kaliumcarbonat werden in 250 ml Aceton aufgenommen und unter Rückfluß erhitzt. Nach 30 Minuten werden 3,2 g (0,02 Mol) Bromessigsäureethylester zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 Stunden unter Rückfluß erhitzt, nach Abkühlung wird filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (1 : 0 und 50 : 1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 675 mg (56,8% der Theorie)

d. 4-[(7-((3-Ethoxycarbonylmethyl)-4,5-dihydroimidazol-2-on-1-yl)-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(7-((3-Ethoxycarbonylmethyl)-4,5-dihydroimidazol-2-on-1-yl)-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 41,5% der Theorie,

C₂₄H₂₅N₅O₄·HCl (447,49/483,97)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 448

Beispiel 37

4-[(7-(1-Ethoxycarbonylmethyloxyimino)-ethylen-4-methyl-chinolin-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(7-(1-Ethoxy-vinyl)-4-methyl-chinolin-2-yl)amino]-benzonitril

6,8 g (0,02 Mol) 4-(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)-aminobenzonitril werden bei 100°C in 40 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 7,2 g (0,02 Mol) (1-Ethoxyvinyl)-tributylzinn und 0,7 g Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid 5 Stunden bei 100°C gerührt. Anschließend wird eingedampft, der Rückstand mit 400 ml gesättigter methanolischer Kaliumfluoridlösung versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Methanol wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester (9 : 1) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 4,6 g (69,8% der Theorie),

R_F-Wert: 0.54 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2 : 1)

b. 4-[(7-Acetyl-4-methyl-chinolin-2-yl)aminol]-benzonitril

3,2 g (0,01 Mol) 4-[(7-(1-Ethoxy-vinyl)-4-methyl-chinolin-2-yl)amino]-benzonitril werden in 85 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 21 ml 1N Salzsäure über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der kristalline Niederschlag wird mit Wasser verdünnt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2,3 g (78,5% der Theorie),

R_F-Wert: 0.42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95 : 5)

c. 4-[(7-(1-Carboxymethyloxyimino)-ethylen-4-methyl-chinolin-2-yl)-amino]-benzonitril

300 mg (1,0 mMol) 4-[(7-Acetyl-4-methyl-chinolin-2-yl)amino]benzonitril, 330 mg (1,5 mMol) Carboxymethoxyamin und 0,21 ml (1,5 mMol) Triethylamin werden in 20 ml Methanol und 10 ml Toluol nach Zugabe von je 3 g Molekularsieb 3A und 4A 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert wobei mit Methylenchlorid/Ethanol (4 : 1) eluiert wird.

Ausbeute: 370 mg (100% der Theorie),

R_F-Wert: 0.23 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4 : 1)

d. 4-[(7-(1-Ethoxycarbonylmethyloxyimino)-ethylen-4-methylchinolin-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(7-(1-Ethoxycarbonylmethyloxyimino)-ethylen-4-methyl-chinolin-2-yl)-amino]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 41% der Theorie,

C₂₃H₂₅N₅O₃·HCl (419,49/455,88)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 420$

Beispiel 38

4-[(6-Ethoxycarbonylmethoxy-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]benzamidin-hydrochlorid

5

a. 2-Chlor-6-hydroxy-4-methyl-chinolin

22.1 g (0,106 Mol) 2-Chlor-6-methoxy-4-methyl-chinolin werden in 210 ml Bromwasserstoffsäure (48%ig) 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 20.5 g (100% der Theorie). R_f -Wert: 0.72 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

b. 2-Chlor-6-ethoxycarbonylmethoxy-4-methyl-chinolin

15

2.0 g (10.3 mMol) 2-Chlor-6-hydroxy-4-methyl-chinolin werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 1.7 g (12 mMol) Kaliumcarbonat und 1.3 ml (12 mMol) Bromessigsäureethylester unter Stickstoffatmosphäre 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verrieben, abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 2.6 g (80% der Theorie). R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95 : 5)

20

c. 4-[(6-Ethoxycarbonylmethoxy-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo] benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 27d aus 2-Chlor-6-ethoxycarbonylmethoxy-4-methyl-chinolin, 4-Hydroxybenzonitril und Kaliumcarbonat in Dimethylformamid bei 170°C. Ausbeute: 29% der Theorie. R_f -Wert: 0.51 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig = 95 : 5 : 0.01)

25

d. 4-[(6-Ethoxycarbonylmethoxy-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]benzamidin-hydrochlorid

30

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(6-Ethoxycarbonylmethoxy-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril und Salzsäure/-Ammoniumcarbonat in Ethanol. Ausbeute: 14,2% der Theorie. $C_{21}H_{21}N_3O_4 \cdot HCl$ (379,42/415,89) Massenspektrum: $M^+ = 379$

35

Beispiel 39

4-[(4-Methylamino-chinazolin-2-yl)-methyl]-benzamidin-acetat

40

a. 2-[2-(4-Cyano-phenyl)-acetylamino]-benzamid

11.8 g (0,06 Mol) 4-Cyanophenylessigsäurechlorid werden in 250 ml Chlorbenzol gelöst und nach Zugabe von 8.2 g (0,06 Mol) Anthranilsäureamid 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird mit Wasser verdünnt und der kristalline Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 10.5 g (63% der Theorie). R_f -Wert: 0.63 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

45

b. 4-[(4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-benzonitril

50

9.9 g (0,034 Mol) 2-[2-(4-Cyano-phenyl)-acetylamino]-benzamid werden in einer Lösung von 3.9 g Natrium in 400 ml Ethanol gelöst und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird bis auf 100 ml abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser verdünnt und mit Salzsäure neutralisiert. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 6.9 g (74,8% der Theorie). R_f -Wert: 0.44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

55

c. 4-[(4-chlor-chinazolin-2-yl)methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 27c aus 4-[(4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-yl)methyl]-benzonitril und Phosphoroxychlorid. Ausbeute: 51,2% der Theorie. R_f -Wert: 0.72 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

60

d. 4-[(4-Methylamino-chinazolin-2-yl)-methyl]-benzonitril

65

Hergestellt analog Beispiel 12c aus 4-[(4-Chlor-chinazolin-2-yl) methyl]-benzonitril, Methylaminlösung und Isopropanol bei 100°C.

Ausbeute: 86,5% der Theorie.

R_f-Wert: 0,58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 8 : 2)

e. 4-[(4-Methylamino-chinazolin-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog den Beispielen 23a und 23b aus 4-[(4-Methylamino-chinazolin-2-yl)-methyl]-benzonitril, Hydroxylamin in Methanol und Palladium auf Aktivkohle in Essigsäure.

Ausbeute: 21,8% der Theorie,

C₁₇H₁₇N₅×CH₃COOH (291,35/351,4)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 292

Beispiel 40

4-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)-aminol]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-Methyl-1H-chinazolin-2-on

17,4 g (0,128 Mol) 2-Amino-acetophenon werden in 250 ml Eisessig gelöst und innerhalb 1 Stunde mit einer Lösung von 12,5 g (0,155 Mol) Kaliumcyanat in 50 ml Wasser versetzt und 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet, in 170 ml konz. Salzsäure gelöst, mit 950 ml Wasser versetzt und 12 Stunden bei 5°C gerührt. Anschließend wird bei 5 bis 10°C mit Natronlauge auf PH 7 gestellt, der kristalline Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 3,85 g (18,8% der Theorie),

C₉H₈N₂O (160,2)

Massenspektrum: M⁺ = 160

b. 2-Chlor-4-methyl-chinazolin

Hergestellt analog Beispiel 27c aus 4-Methyl-1H-chinazolin-2-on und Phosphoroxychlorid in Salzsäure.

Ausbeute: 67% der Theorie,

R_f-Wert: 0,81 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 7 : 3)

c. 4-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)-amino]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 30a aus 2-Chlor-4-methyl-chinazolin und 4-Aminobenzonitril in Eisessig.

Ausbeute: 15,9% der Theorie,

d. 4-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)-amino]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 24,8% der Theorie,

C₁₆H₁₅N₅×HCl (277,33/313,79)

Massenspektrum: M⁺ = 277

Beispiel 41

4-[(7-Brom-4-methyl-chinoxalin-2-on-3-yl)-amino]-benzamidinhydrochlorid

a. 5-Brom-2-methylamino-nitrobenzol

Hergestellt analog Beispiel 7a aus 2,5-Dibrom-nitrobenzol und Methylaminlösung in Ethanol.

Ausbeute: 92,8% der Theorie,

R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1 : 9)

h. 5-Brom-2-methylamino-anilin

Hergestellt analog Beispiel 3d aus 5-Brom-2-methylamino-nitrobenzol und Raney-Nickel/Wasserstoff in Essigester/Ethanol.

Ausbeute: 76,7% der Theorie,

R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

c. 6-Brom-1-methyl-1,4-dihydro-chinoxalin-2,3-dion

360 mg (4,12 mMol) Oxalsäuredichlorid werden in 30 ml o-Dichlorbenzol vorgelegt und bei 60°C portionsweise mit 760 mg (3,8 mMol) 5-Brom-2-methylamino-anilin versetzt. Anschließend wird 30 Minuten bei 60°C und 60 Minuten bei 130°C gerührt. Nach Abkühlung wird das kristalline Produkt abgesaugt und mit Ether gewaschen.

Ausbeute: 650 mg (67,7% der Theorie),

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

d. 6-Brom-3-chlor-1-methyl-1H-chinoxalin-2-on

Hergestellt analog Beispiel 27c aus 6-Brom-1-methyl-1,4-dihydro-chinoxalin-2,3-dion und Phosphoroxidchlorid.
Ausbeute: 64,5% der Theorie.

R_F-Wert: 0.8 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

e. 4-[(7-Brom-4-methyl-chinoxalin-2-on-3-yl)-amino]-benzonitril

270 mg (1 mMol) 6-Brom-3-chlor-1-methyl-1H-chinoxalin-2-on und 240 mg (2 mMol) 4-Aminobenzonitril werden in 3 ml Methanol auf 100°C erhitzt. Der Niederschlag wird auf 40°C abgekühlt, mit Methanol verdünnt und abgesaugt.
Ausbeute: 350 mg (98,6% der Theorie).

R_F-Wert: 0.28 (Kieselgel; Essigester/Petrolether 2 : 8)

f. 4-[(7-Brom-4-methyl-chinoxalin-2-on-3-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(7-Brom-4-methyl-chinoxalin-2-on-3-yl)-amino]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 48,5% der Theorie.

C₁₆H₁₄BrN₅O×HCl (372,23/408,69)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 372/4 (Br)

Beispiel 42

4-[(7-Amino-4-methyl-1,8-naphthyridin-2-yl)-oxy]-benzamidinhydrochlorid

a. 7-Amino-4-methyl-1H-[1,8]naphthyridin-2-on

20 g (0,184 Mol) 2,6-Diaminopyridin werden in 28 g (0,215 Mol) Acetessigester 2 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird der kristalline Niederschlag abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 18,5 g (46,2% der Theorie).

C₉H₉N₃O×HCl (175,2/211,66)

Massenspektrum: M⁺ = 175

b. 2-Chlor-4-methyl-7-amino-[1,8]naphthyridin

Hergestellt analog Beispiel 27c aus 7-Amino-4-methyl-1H-[1,8]naphthyridin-2-on und Phosphoroxychlorid.

Ausbeute: 95,5% der Theorie.

R_F-Wert: 0.38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

c. 4-[(7-Amino-4-methyl-1,8-naphthyridin-2-yl)-oxy]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 27d aus 2-Chlor-4-methyl-7-amino-[1,8]naphthyridin und 4-Hydroxybenzonitril.

Ausbeute: 37,9% der Theorie.

R_F-Wert: 0.76 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig = 4 : 1 : 0,01)

d. 4-[(7-Amino-4-methyl-1,8-naphthyridin-2-yl)-oxy]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(7-Amino-4-methyl-1,8-naphthyridin-2-yl)-oxy]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 52,8% der Theorie.

C₁₆H₁₅N₅O×HCl (293,3/329,76)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 294.

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[(7-(4-Ethoxycarbonyl)-n-butylamino-4-methyl-1,8-naphthyridin-2-yl)-oxy]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 24,2% der Theorie.

C₂₃H₂₇N₅O₃×HCl (421,5/457,96)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 422

(2) 4-[(7-Acetylamino-4-methyl-1,8-naphthyridin-2-yl)-oxy]benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 44,4% der Theorie.

C₁₈H₁₇N₅O₂×HCl (335,36/371,87)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 336

Beispiel 43

4-[(7-Brom-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl)methyl]-benzamidin-hydrochlorid

5 a. 5-Brom-3-nitro-pyridin-2-ol-hydrobromid

Zu einer Suspension von 10.0 g (0,071 Mol) 2-Hydroxy-3-nitropyridin in 25 ml Tetrachlorkohlenstoff werden unter Eiskühlung 3,6 ml Brom zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird im Vakuum abdestilliert, das kristalline Produkt abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert.

10 Ausbeute: 7,5 g (35,1% der Theorie)

b. 5-Brom-2-chlor-3-nitro-pyridin

Hergestellt analog Beispiel 27c aus 5-Brom-3-nitro-pyridin-2-ol-hydrobromid und Phosphoroxidchlorid/Phosphor-
15 pentachlorid unter Rückfluß.

Ausbeute: 53,5% der Theorie.

R_F-Wert: 0.77 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4 : 1)

c. 5-Brom-3-nitro-2-methylamino-pyridin

20 Hergestellt analog Beispiel 12c aus 5-Brom-2-chlor-3-nitropyridin, Methylaminlösung und Isopropanol bei 100°C.
Ausbeute: 83% der Theorie.

R_F-Wert: 0.51 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

25 d. 3-Amino-5-brom-2-methylamino-pyridin

Hergestellt analog Beispiel 3d aus 5-Brom-3-nitro-2-methylamino-pyridin und Raney-Nickel/Wasserstoff in Essig-
ester.

Ausbeute: 92,5% der Theorie.

30 R_F-Wert: 0.18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

e. 4-[(7-Brom-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl)methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 7f aus 3-Amino-5-brom-2-methylamino-pyridin und 4-(2-Oxo-propionsäure)-benzonitril
35 in Ethanol.

Ausbeute: 26,2% der Theorie.

R_F-Wert: 0.68 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig = 4 : 1 : 0,01)

f. 4-[(7-Brom-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl)methyl]-benzamidin-hydrochlorid

40 Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(7-Brom-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl)methyl]-ben-
zonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 20,5% der Theorie.

C₁₆H₁₄BrN₅O×HCl (372,22/408,72)

45 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 372/4 (Br)

Beispiel 44

4-[(6-Chlor-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-3-yl)methyl]-benzamidin-hydrochlorid

50 a. 2-Amino-3-benzyloxycarbonylamino-6-chlor-pyridin

1,2 g (8,8 mMol) 2,3-Diamino-6-chlor-pyridin werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 2 ml Py-
ridin bei 0°C mit 2 ml Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wird mit Eiswas-
55 ser versetzt, mit Eisessig auf pH 4 gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden ge-
trocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (9 : 1 und
1 : 1) eluiert.

Ausbeute: 0,55 g (22,5% der Theorie).

R_F-Wert: 0.62 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1 : 1)

60 b. 2-Amino-3-methylamino-6-chlor-pyridin

7,0 g (25,4 mMol) (2-Amino-4-chlor-phenyl)-carbaminsäurebenzylester werden in 250 ml Tetrahydrofuran gelöst,
portionsweise mit 3,8 g (0,1 Mol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt und anschließend 15 Minuten unter Rückfluß er-
65 hitzt. Danach wird mit Eiswasser zersetzt, mit Eisessig auf PH 4 gestellt, über Kieselgur filtriert und mit Essigester ex-
trahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chro-
matographiert und mit Petrolether/Essigester (9 : 1, 8 : 2 und 1 : 1) eluiert.

Ausbeute: 1,95 g (48,6% der Theorie).

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

c. 4-[(6-Chlor-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-3-yl)methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 7f aus 2-Amino-3-methylamino-6-chlor-pyridin und 4-(2-Oxo-propionsäure)-benzonitril in Ethanol. 5

Ausbeute: 26,2% der Theorie.

R_f-Wert: 0.66 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig = 8 : 2 : 0,01)

d. 4-[(6-Chlor-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-3-yl)methyl]-benzamidin-hydrochlorid 10

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(6-Chlor-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-3-yl)methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 2,5% der Theorie.

C₁₆H₁₄ClN₅O×HCl (327.78/364.25)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 328/30 (C1) 15

Beispiel 45

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml 20

Zusammensetzung:

| | | |
|-----------------------------|------------|----|
| Wirkstoff | 75,0 mg | |
| Mannitol | 50,0 mg | |
| Wasser für Injektionszwecke | ad 10,0 ml | 25 |

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke. 30

Beispiel 46

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml 35

Zusammensetzung:

| | | |
|-----------------------------|-----------|----|
| Wirkstoff | 35,0 mg | |
| Mannitol | 100,0 mg | |
| Wasser für Injektionszwecke | ad 2,0 ml | 40 |

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke. 45

Beispiel 47

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

| | | |
|-------------------------|----------|----|
| (1) Wirkstoff | 50,0 mg | |
| (2) Milhzucker | 98,0 mg | |
| (3) Maisstärke | 50,0 mg | |
| (4) Polyvinylpyrrolidon | 15,0 mg | |
| (5) Magnesiumstearat | 2,0 mg | |
| | 215,0 mg | 55 |

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm. 60

Beispiel 48

65

DE 198 16 983 A 1

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

| | |
|-------------------------|-----------------|
| (1) Wirkstoff | 350,0 mg |
| (2) Milchzucker | 136,0 mg |
| (3) Maisstärke | 80,0 mg |
| (4) Polyvinylpyrrolidon | 30,0 mg |
| (5) Magnesiumstearat | 4,0 mg |
| | <u>600,0 mg</u> |

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 49

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

| | |
|------------------------------|-----------------|
| (1) Wirkstoff | 50,0 mg |
| (2) Maisstärke getrocknet | 58,0 mg |
| (3) Milchzucker pulverisiert | 50,0 mg |
| (4) Magnesiumstearat | 2,0 mg |
| | <u>160,0 mg</u> |

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 50

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

| | |
|------------------------------|-----------------|
| (1) Wirkstoff | 350,0 mg |
| (2) Maisstärke getrocknet | 46,0 mg |
| (3) Milchzucker pulverisiert | 30,0 mg |
| (4) Magnesiumstearat | 4,0 mg |
| | <u>430,0 mg</u> |

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 51

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

| | |
|--------------------------------|------------------|
| Wirkstoff | 100,0 mg |
| Polyethylenglykol (M.G. 1500) | 600,0 mg |
| Polyethylenglykol (M.G. 6000) | 460,0 mg |
| Polyethylensorbitanmonostearat | 840,0 mg |
| | <u>2000,0 mg</u> |

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. Bicyclen der allgemeinen Formel

R_3 -Het-A-Ar- R_b , (I)

in der

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Difluormethylen-, Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe mono- oder disubstituierte Methylengruppe, 5
 Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenylen- oder Naphthylengruppe, 10
 eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylen-Gruppe, 15
 Het eine 1-(C_{1-3} -Alkyl)-2-oxo-1,2-dihydro-thieno[2,3-b]pyrazinylgruppe, 20
 einen Chinolinylen-, Isochinolinylen-, Chinazolinylen-, Phthalazinylen-, Cinnolinylen- oder Chinoxazolinylenring, die jeweils im aromatischen heterocyclischen Teil durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl) aminogruppe substituiert sein können, 25
 einen Chinolinylen-, Isochinolinylen-, Chinazolinylen- oder Chinoxazolinylenring, die im heterocyclischen Teil di- oder tetrahydriert sind, wobei in einem der vorstehend erwähnten dihydrierten Ringe, die zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein können, eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe ersetzt ist, oder in einem der vorstehend erwähnten tetrahydrierten Ringe, die zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können, zwei zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sind, und der Phenylteil der vorstehend erwähnten bicyclischen Ringe, in denen zusätzlich eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, mit dem Rest R_a verknüpft ist, 30
 R_a ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, 35
 eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{2-3} -Alkenyl- oder C_{1-3} -Alkylgruppe, welche durch eine Hydroxymethyl-, Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein können, 40
 eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkanoylamino-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylamino- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylamino-Gruppe substituiert ist, 45
 eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine oder zwei Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppen oder durch eine Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylamino- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylamino-Gruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidino-teile zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können, 50
 eine Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkanoyl-, Carboxy- C_{1-4} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-4} -alkylgruppe substituierte Aminogruppe, 55
 eine Hydroxyimino- C_{1-3} -alkylengruppe, die am Sauerstoffatom durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann, 60
 eine C_{3-7} -Cycloalkyl- oder C_{5-6} -Cycloalkenylgruppe, 65
 eine Phenylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{2-3} -Alkenyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Nitro- oder Aminogruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkanoyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, 70
 eine Phenylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, 75
 eine Carbonylgruppe, die durch eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, C_{1-6} -Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann und das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Tetrazolyl- C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt ist, 80
 eine Carboxy- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, Phenylsulfonamido-, Naphthylsulfonamido-, Chinolinsulfonamido- oder Isochinolinsulfonamidogruppe, in denen das Wasserstoffatom des Amidoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann, 85
 eine C_{1-6} -Alkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, in denen das Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Tetrazolyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe ersetzt ist, 90
 eine Piperidinogruppe, in der in 2-Stellung eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, 95
 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe, 100
 eine in 1-Stellung durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituiert sein kann, 105
 eine Phenylsulfonylgruppe oder eine C_{1-5} -Alkylsulfonylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, 110
 eine Imidazolidin-2-on-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann, 115
 eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, die in 1-Stellung durch eine C_{4-7} -Cycloalkylamino- oder C_{1-4} -Alkylaminogruppe substituiert ist, in denen das Wasserstoffatom des Aminoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann, 120

eine R_1 -CO-CH₂-Gruppe, die im Methylenteil durch zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert ist, oder eine C_{1-6} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine R_1 -CO-Gruppe substituiert ist, wobei

R_1 eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Pyrrolidino- und Piperidinogruppen zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein können und an die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine Phenylgruppe ankondensiert sein kann, darstellt,

und R_2 eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen oder durch eine C_{1-6} -Alkoxy-carbonylgruppen substituiert sein kann, bedeuten, wobei zusätzlich in den vorstehend erwähnten Resten gegebenenfalls vorhandene Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Reste ersetzt und/oder gegebenenfalls vorhandene Amino- und/oder Iminogruppen durch in-vivo abspaltbare Reste substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Bicyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

Het eine der im Anspruch 1 erwähnten 1,3-Dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl-, 1-Oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl-, Chinolin-2-yl-, 1,4-Dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl-, 4H-Chinazolin-4-on-3-yl-, 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl-, 2-Oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-, 2-Thio-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-, 1,8-Naphthyridin-2-yl-, 3-Oxo-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl- oder 2-Oxo-1,2-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-3-yl-Gruppen bedeutet,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Bicyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, in der

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Difluormethylen-, Methylene- oder Iminogruppe,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenylen- oder Naphthylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylenengruppe,

Het eine 4,4-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl-, 4- C_{1-3} -Alkyl-1-oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl-, 4- C_{1-3} -Alkylcholin-2-yl-, 4-Amino-chinazolin-2-yl-, 4- C_{1-3} -Alkylamino-chinazolin-2-yl-, 4-Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-chinazolin-2-yl-, 4- C_{1-3} -Alkyl-chinazolin-2-yl-, 3- C_{1-3} -Alkyl-4H-chinazolin-4-on-2-yl-, 3- C_{1-3} -Alkyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl-, 1- C_{1-3} -Alkyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-, 1- C_{1-3} -Alkyl-2-thio-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-, 1- C_{1-3} -Alkyl-1,8-naphthyridin-2-yl-, 3-Oxo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl- oder 2-Oxo-1,2-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-3-yl-Gruppe, die jeweils mit dem Phenylteil mit dem Rest R_a verknüpft sind,

R_a ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom,

eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkenyl- oder C_{1-3} -Alkinyllgruppe, welche durch eine Hydroxymethyl-, Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein können,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkanoylamino-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylamino- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylamino-Gruppe substituiert ist,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine oder zwei Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppen oder durch eine Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylamino- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylamino-Gruppe substituiert ist,

eine Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkanoyl-, Carboxy- C_{1-4} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-4} -alkylgruppe substituierte Aminogruppe,

eine Hydroxyimino- C_{1-3} -alkylengruppe, die am Sauerstoffatom durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{5-6} -Cycloalkyl- oder C_{5-6} -Cycloalkenylengruppe,

eine Phenylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkenyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Nitro- oder Aminogruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkanoyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylamino-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Carbonylgruppe, die durch eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, C_{1-6} -Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann und das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Tetrazolyl- C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt ist,

eine Carboxy- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, Phenylsulfonamido-, Naphthylsulfonamido-, Chinolinsulfonamido- oder Isochinolinsulfonamidgruppe, in denen das Wasserstoffatom des Amidoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-6} -Alkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, in denen das Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl- Tetrazolyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe ersetzt ist,

eine Piperidinogruppe, in der in 2-Stellung eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Imida-

zylgruppe, welche zusätzlich durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe substituiert sein kann,
 eine Phenylsulfonyl- oder C₁₋₆-Alkylsulfonylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Di-C₁₋₃-Alkylaminogruppe
 substituiert sein kann,
 eine Imidazolidin-2-on-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-
 C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist, 5
 eine C₃₋₇-Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine C₅₋₇-Cycloalkylamino- oder C₁₋₄-Alkylaminogruppe
 substituiert ist, in denen das Wasserstoffatom des Aminoteils durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylcarbonyl- oder C₁₋₃-
 Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylcarbonylgruppe ersetzt ist,
 eine R₁-CO-CH₂-Gruppe, die im Methylenteil durch zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert ist, oder eine C₃₋₆-Cyclo-
 alkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine R₁-CO-Gruppe substituiert ist, wobei 10
 R₁ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-
 oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-,
 Pyrrolidino- und Piperidinogruppen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-
 C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substi- 15
 tutiert sein können und an die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich über zwei benach-
 barte Kohlenstoffatome eine Phenylgruppe ankondensiert sein kann, darstellt,
 und R₆ eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine C₁₋₁₆-Alkoxy-car-
 bonylgruppe oder durch eine 17-(1,5-Dimethyl-hexyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetra-
 decahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl]-oxycarbonylgruppe substituiert sein kann, bedeuten, 20
 deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Bicyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, in der
 A ein Sauerstoffatom, eine Methylen- oder Iminogruppe,
 Ar eine Phenylengruppe,
 Het eine 4-C₁₋₃-Alkylchinolin-2-yl- oder 1-C₁₋₃-Alkyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-Gruppe, die jeweils mit 25
 dem Phenylteil mit dem Rest R₃ verknüpft sind,
 R₃ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom,
 eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkanoylamino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylcarbonylamino- oder C₁₋₃-Alk-
 oxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-Gruppe substituiert ist,
 eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine oder zwei Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppen oder durch eine Pyr-
 rolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe und durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-C₁₋₃- 30
 alkylcarbonylamino- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-Gruppe substituiert ist,
 eine Hydroxyimino-C₁₋₃-alkylengruppe, die am Sauerstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-
 carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,
 eine Phenylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₂₋₃-Alkenyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Nitro- oder Ami-
 nogruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkanoyl-, Carboxy-C₁₋₃-alk- 35
 yl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alky-
 laminocarbonylgruppe substituiert sein kann,
 eine Phenylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe und durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-
 C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,
 eine Carbonylgruppe, die durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, C₁₋₆-Alkylamino-, Phenylamino- oder 40
 Pyridylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkylteil zusätzlich
 durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann und das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogrup-
 pen durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Tetrazolyl-C₁₋₃-alkylgruppe ersetzt ist,
 eine Carboxy-C₁₋₃-alkylsulfonylamido-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylsulfonylamido-, Phenylsulfonylamido-,
 Naphthylsulfonylamido-, Chinolinsulfonylamido- oder Isochinolinsulfonylamidogruppe, in denen das Wasserstoffatom 45
 des Amidoteils durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-
 C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,
 eine C₁₋₆-Alkylamino- oder C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in denen das Wasserstoffatom der Aminogruppe durch
 eine Carboxy-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, Tetrazolyl-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-
 C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe ersetzt ist, 50
 eine gegebenenfalls durch eine C₃₋₅-Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,
 eine in 1-Stellung durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Imida-
 zolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe substituiert sein kann
 eine C₃₋₇-Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine C₅₋₇-Cycloalkylamino- oder C₁₋₄-Alkylaminogruppe
 substituiert ist, in denen das Wasserstoffatom des Aminoteils durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylcarbonyl- oder C₁₋₃- 55
 Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylcarbonylgruppe ersetzt ist,
 eine R₁-CO-CH₂-Gruppe, die im Methylenteil durch zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert ist, oder eine C₃₋₆-Cyclo-
 alkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine R₁-CO-Gruppe substituiert ist, wobei
 R₁ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder N-(C₁₋₃-
 Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Pyrrolidino- 60
 und Piperidinogruppen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-,
 Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein
 können und an die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich über zwei benachbarte Koh-
 lenstoffatome eine Phenylgruppe ankondensiert sein kann, darstellt,
 und R₆ eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine C₁₋₁₆-Alkoxy-carbonylgruppe oder durch 65
 eine 17-(1,5-Dimethyl-hexyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradeca-hydro-1H-cyclopenta-
 [a]phenanthren-3-yl]-oxycarbonylgruppe substituiert sein kann, bedeuten,
 deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Bicyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, in der

A ein Sauerstoffatom, eine Methylen- oder Iminogruppe,

Ar eine Phenylengruppe,

Het eine 4-Methyl-chinolin-2-yl- oder 1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-Gruppe, die jeweils mit dem Phenylteil mit dem Rest R_a verknüpft sind,

R_a ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkanoylamino-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylamino- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylamino-Gruppe substituiert ist,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine oder zwei Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppen oder durch eine Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylamino- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylamino-Gruppe substituiert ist,

eine Hydroxyimino- C_{1-3} -alkylengruppe, die am Sauerstoffatom durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{2-3} -Alkenyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Nitro- oder Aminogruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkanoyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch eine Methylgruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Carbonylgruppe, die durch eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, C_{1-6} -Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann und das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Tetrazolyl- C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt ist,

eine Carboxy- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, Phenylsulfonamido-, Naphthylsulfonamido-, Chinolinsulfonamido- oder Isochinolinsulfonamidogruppe, in denen das Wasserstoffatom des Amidoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-6} -Alkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, in denen das Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Tetrazolyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{3-7} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine C_{5-7} -Cycloalkylamino- oder C_{1-4} -Alkylaminogruppe substituiert ist, in denen das Wasserstoffatom des Aminoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe ersetzt ist,

eine R_1 -CO-CH₂-Gruppe, die im Methylenteil durch zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert ist, oder eine C_{3-6} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine R_1 -CO-Gruppe substituiert ist, wobei

R_1 eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Pyrrolidino- und Piperidinogruppen zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein können und an die vorstehend erwähnten Pyrrolidinoteile zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine Phenylgruppe ankondensiert sein kann, darstellt,

und R_b eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine C_{1-16} -Alkoxy-carbonylgruppe oder durch eine 17-(1,5-Dimethyl-hexyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl]-oxycarbonylgruppe substituiert sein kann, bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

6. Folgende Bicyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2:

- (a) 4-(6-(Chinolin-8-yl)sulfonyl-N-carboxymethylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl-benzamidin,
- (b) 4-[(6-(Carboxymethylcarbonyl-N-cyclopentylamino)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin,
- (c) 4-[(7-Carboxymethylaminocarbonyl-N-ethylamino-4-methylchinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin,
- (d) 4-[(7-(2-Carboxy)-ethyl-N-(pyridin-2-yl)-aminocarbonyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin,
- (e) 4-t(6-(1,1-Dimethyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl)ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin,
- (f) 4-[(6-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin

und deren Salze.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, in denen R_b eine der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Amidinogruppen darstellt.

8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, in denen R_b eine der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

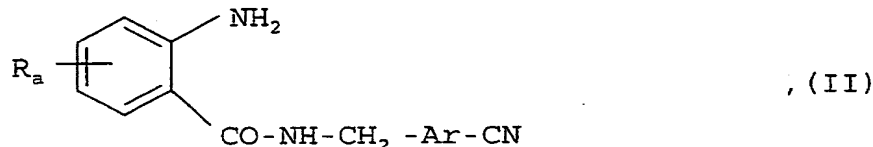
9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, in denen R_b eine der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer die Thrombinzeit verlängernden Wirkung, einer thrombinhemmenden Wirkung und einer

Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, in denen R_b eine der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

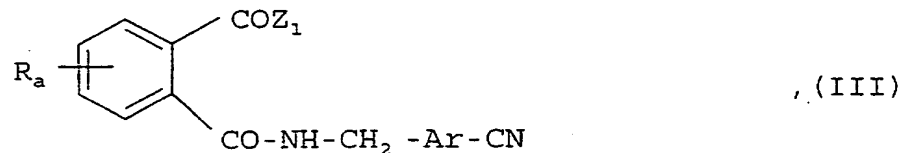
a) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylengruppe, Het eine 1,4-Dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-Gruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Ar und R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, in Gegenwart von einem Kohlensäurediesterderivat cyclisiert wird oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylengruppe, Het eine 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-Gruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

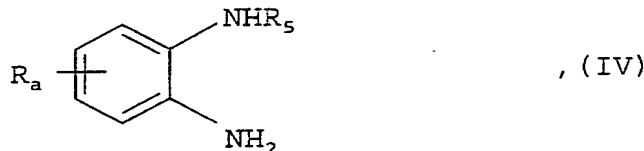


in der

Ar und R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

Z_1 eine Austrittsgruppe darstellt, in Gegenwart von einem Ammoniumsalz cyclisiert wird oder

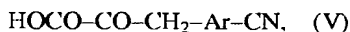
c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylengruppe, Het eine 2-Oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-Gruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen, ein Diamin der allgemeinen Formel



in der

R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und

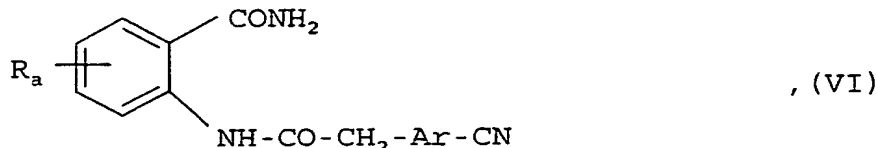
R_5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt, mit dem Keton der Formel



in der

Ar wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist, oder dessen reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird oder

d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylengruppe, Het eine 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-Gruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Ar und R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels cyclisiert wird oder

e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Het über ein Stickstoffatom mit dem A verknüpft ist sowie A eine Methylengruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

R_a -Het-H, (VII)

in der

R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und

Het ein an ein Ringstickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom enthält, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z_2 -A-Ar-CN, (VIII)

in der

A und Ar wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

Z_2 eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

f) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Het über eine C_{1-3} -Alkyliminogruppe, ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom mit dem A verknüpft ist sowie A eine Methylengruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

R_a -Het- Z_3 , (IX)

in der

R_a und Het mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß Z_3 mit einem Kohlenstoffatom des Restes Het verknüpft ist und eine Austrittsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

H-A'-Ar-CN, (X)

in der

Ar wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und

A' eine Imino- oder C_{1-3} -Alkyliminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt, umgesetzt wird oder

g) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine der für R_a eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten -CONH- und -SO₂NH-Gruppen darstellt, die entweder über das Stickstoffatom oder über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe mit dem Rest Het verknüpft ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel

U-Het-A-Ar-CN, (XI)

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

V- R_a' , (XII)

in denen

A, Ar und Het wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, einer der Reste U oder V eine HOCO- oder HOSO₂-Gruppe oder deren reaktionsfähige Derivate und

der andere der Reste U oder V einen der für R_a eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Aminoreste darstellt, der entweder über das Stickstoffatom oder über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe mit dem Rest Het verknüpft ist, umgesetzt wird oder

h) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a einen der für R_a eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Phenyl- und Alkenylreste und R_b eine Cyanogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

Z_4 -Het-A-Ar-CN, (XIII)

in der

A, Ar und Het wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

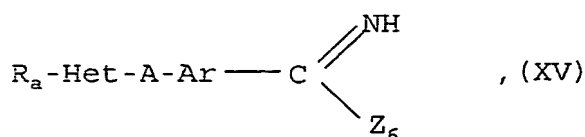
Z_4 eine Trifluormethansulfonyloxygruppe, ein Brom- oder Jodatome darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

R_6 - Z_5 , (XIV)

in der

R_6 einen der für R_a eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Phenyl- und Alkenylreste darstellt und Z_5 einen Boronsäurerest oder eine Tri-(C_{1-4} -Alkyl)-Zinngruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

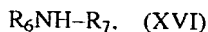
i) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Amidinogruppe darstellt, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, Ar, Het und R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

Z_6 eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

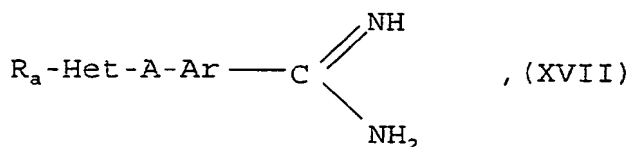


in der

R_6 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder eine Hydroxygruppe und

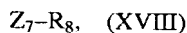
R_7 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen, umgesetzt wird oder

j) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Amidinogruppe darstellt, die durch einen Prodrug-rest substituiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, Ar, Het und R_a wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_8 einen der eingangs erwähnten Prodrugreste und

Z_7 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine p-Nitrophenylgruppe darstellen, umgesetzt wird und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine veresterte Carboxygruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die im Het-Teil eine Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung in eine entsprechend alkylierte Verbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkyl- oder Dialkylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die im Het-Teil eine Carbonylgruppe enthält, mittels eines Schwefel einführenden Mittels in eine entsprechende Thiocarbonylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die im Het-Teil eine Carbonylgruppe enthält, mittels eines Halogen einführenden Mittels und anschließender Umsetzung mit einem Amin in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkenyl- oder Alkinylfunktion enthält, mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende gesättigte Verbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkenylfunktion enthält, mittels Oxidation in eine entsprechende Carbonsäure übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Enolethergruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carbonylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine aliphatische Carbonylgruppe enthält, mittels Umsetzung mit einem Hydroxylamin in ein entsprechendes Oxim übergeführt wird und

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

- Leerseite -